

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vyloy 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Vyloy 300 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Vyloy 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 100 mg de zolbétuximab.

Vyloy 300 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 300 mg de zolbétuximab

Après reconstitution, chaque mL de solution contient 20 mg de zolbétuximab.

Le zolbétuximab est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire:

Chaque mL contient 0,21 mg de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vyloy, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique (JOG) localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs sont Claudine (CLDN) 18.2 positives (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être prescrit, instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de traitements anticancéreux. Des moyens pour la prise en charge des réactions d'hypersensibilité et/ou des réactions anaphylactiques doivent être disponibles.

Eligibilité des patients

Les patients éligibles doivent présenter une tumeur positive à la protéine CLDN18.2, définie par ≥ 75 % des cellules tumorales présentant une coloration immunohistochimique membranaire CLDN18 modérée à forte, évaluée par test avec marquage CE destiné à cette fin. Si le test avec marquage CE n'est pas disponible, un autre test validé doit être utilisé.

Posologie

Avant l'administration

Si un patient présente des nausées et/ou des vomissements avant l'administration du zolbétuximab, les symptômes doivent revenir à un grade ≤ 1 avant l'administration de la première perfusion.

Avant chaque perfusion de zolbétuximab, les patients doivent recevoir une prémédication associant différents antiémétiques (p. ex., les antagonistes des récepteurs NK-1 et les antagonistes des récepteurs 5-HT3, ainsi que d'autres médicaments selon leurs indications).

Une prémédication associant différents antiémétiques est importante pour la prise en charge des nausées et des vomissements afin d'éviter un arrêt précoce du traitement par zolbétuximab (voir rubrique 4.4). Une prémédication avec des corticostéroïdes systémiques selon les recommandations de traitement locales peut également être envisagée, en particulier avant la première perfusion de zolbétuximab.

Dose recommandée

La dose recommandée doit être calculée en fonction de la surface corporelle (SC) pour la dose de charge et les doses d'entretien de zolbétuximab comme indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1. Posologie recommandée du zolbétuximab en fonction de la SC

Dose de charge unique	Doses d'entretien	Durée du traitement
Le cycle 1, jour 1 ^a , 800 mg/m ² par voie intraveineuse Administrer le zolbétuximab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine (voir rubrique 5.1). ^b	Débutant 3 semaines après la dose de charge unique, 600 mg/m ² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines ou Débutant 2 semaines après la dose de charge unique, 400 mg/m ² par voie intraveineuse toutes les 2 semaines Administrer le zolbétuximab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine (voir rubrique 5.1). ^b	Jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

- La durée du cycle de traitement par zolbétuximab est déterminée en fonction de la chimiothérapie de référence associée (voir rubrique 5.1).
- Consulter les informations de prescription de la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine ou de sels de platine pour les informations relatives à la posologie de la chimiothérapie.

Modifications de dose

Aucune réduction de dose de zolbétuximab n'est recommandée. Les effets indésirables sous zolbétuximab sont pris en charge par une réduction du débit de perfusion, une interruption et/ou un arrêt du traitement comme indiqué au tableau 2.

Tableau 2. Modifications de la dose de zolbétuximab

Effet indésirable	Sévérité ^a	Modification de la dose
Réactions d'hypersensibilité	Réaction anaphylactique, anaphylaxie suspectée, Grade 3 ou 4	Interrompre immédiatement la perfusion et arrêter définitivement.
	Grade 2	Interrompre la perfusion jusqu'à un retour à un grade ≤ 1 , puis reprendre à un débit de perfusion réduit ^b jusqu'à la fin de la perfusion. Pour la perfusion suivante, administrer une prémédication par antihistaminiques et utiliser les débits de perfusion mentionnés au tableau 3.
Réaction liée à la perfusion	Grade 3 ou 4	Interrompre immédiatement la perfusion et arrêter définitivement.
	Grade 2	Interrompre la perfusion jusqu'à un retour à un grade ≤ 1 , puis reprendre à un débit de perfusion réduit ^b jusqu'à la fin de la perfusion. Pour la perfusion suivante, administrer une prémédication par antihistaminiques et utiliser les débits de perfusion mentionnés au tableau 3.
Nausée	Grade 2 ou 3	Interrompre la perfusion jusqu'à un retour à un grade ≤ 1 , puis reprendre à un débit de perfusion réduit ^b jusqu'à la fin de la perfusion. Pour la prochaine perfusion, administrer aux débits de perfusion mentionnés au tableau 3.
Vomissement	Grade 4	Arrêter définitivement.
	Grade 2 ou 3	Interrompre la perfusion jusqu'à un retour à un grade ≤ 1 , puis reprendre à un débit de perfusion réduit ^b jusqu'à la fin de la perfusion. Pour la prochaine perfusion, administrer aux débits de perfusion mentionnés au tableau 3.

- a. La toxicité a été classifiée selon les critères NCI-CTCAE v4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03), le grade 1 indiquant une toxicité légère, le grade 2 une toxicité modérée, le grade 3 une toxicité sévère et le grade 4 une toxicité mettant en jeu le pronostic vital.
- b. Le débit de perfusion réduit doit être déterminé selon l'évaluation clinique du médecin en fonction de la tolérance du patient, de la sévérité de la toxicité et du débit de perfusion précédemment toléré (voir rubrique 4.4 pour les recommandations de surveillance des patients).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de ≥ 65 ans (voir rubrique 5.2). Les données des patients de 75 ans et plus ayant été traités par le zolbétuximab sont limitées.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte légère (clairance de la créatinine [Clcr] ≥ 60 à < 90 mL/min) ou modérée (Clcr ≥ 30 à < 60 mL/min) de la fonction rénale. Aucune recommandation posologique n'a été établie chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (Clcr ≥ 15 à < 30 mL/min) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale [BT] \leq limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [ASAT] $>$ LSN, ou BT $>$ 1 à $1,5 \times$ LSN et quel que soit le taux des ASAT). Aucune recommandation posologique n'a été établie chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (BT $>$ $1,5 \times$ LSN et quel que soit le taux des ASAT) ou sévère (BT $>$ $3 \times$ LSN et quel que soit le taux des ASAT) (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du zolbétuximab dans la population pédiatrique dans l'indication de l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction céso-gastrique.

Mode d'administration

Le zolbétuximab doit être administré par voie intraveineuse. La dose recommandée est administrée par perfusion intraveineuse sur une durée minimum de 2 heures. Le médicament ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus intraveineux.

Si le zolbétuximab et la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine sont administrés le même jour, le zolbétuximab doit être administré en premier.

Pour limiter le risque d'effets indésirables, il est recommandé de commencer chaque perfusion à un débit plus lent pendant 30 à 60 minutes et de l'augmenter progressivement en fonction de la tolérance au cours de la perfusion (voir tableau 3).

Si la durée de la perfusion dépasse la durée recommandée de conservation à température ambiante (≤ 25 °C pendant 8 heures à compter de la fin de la préparation de la solution pour perfusion), la poche de perfusion doit être jetée et une nouvelle poche doit être préparée pour poursuivre la perfusion (voir rubrique 6.3 pour les durées de conservation recommandées).

Tableau 3. Débits de perfusion recommandés pour chaque perfusion de zolbétuximab

Dose de zolbétuximab		Débit de perfusion	
Dose de charge unique (cycle 1, jour 1) ^a	800 mg/m ²	Premières 30-60 minutes	Durée restante de la perfusion ^b
Dose de charge unique (cycle 1, jour 1) ^a	800 mg/m ²	75 mg/m ² /h	150-300 mg/m ² /h
Doses d'entretien	600 mg/m ² toutes les 3 semaines ou 400 mg/m ² toutes les 2 semaines	75 mg/m ² /h ou 50 mg/m ² /h	150-300 mg/m ² /h ou 100-200 mg/m ² /h

- a. La durée du cycle de traitement par zolbétuximab est déterminée en fonction de la chimiothérapie de référence associée (voir rubrique 5.1).
- b. En l'absence de réactions indésirables au bout de 30-60 minutes, le débit de perfusion peut être augmenté en fonction de la tolérance.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions d'hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse, sont survenues chez les patients traités par zolbétuximab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine lors des études cliniques (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pendant et après la perfusion de zolbétuximab (au moins 2 heures, ou plus si cliniquement indiqué) pour détecter les réactions d'hypersensibilité avec des symptômes et signes suggérant fortement une anaphylaxie (urticaire, toux répétitive, respiration sifflante et sensation de gorge serrée/changement de la voix).

Les réactions d'hypersensibilité doivent être prises en charge selon les modifications de dose recommandées au tableau 2.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion (RLP) sont survenues lors des études cliniques de zolbétuximab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe et symptôme de réactions liées à la perfusion, notamment nausée, vomissement, douleur abdominale, hypersialorrhée, fièvre, gêne thoracique, frissons, dorsalgie, toux et hypertension. Ces signes et symptômes sont généralement réversibles à l'interruption de la perfusion.

Les réactions liées à la perfusion doivent être prises en charge selon les modifications de dose recommandées au tableau 2.

Nausée et vomissement

Lors des études cliniques, les nausées et les vomissements ont été les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquemment observées avec le zolbétuximab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine (voir rubrique 4.8).

Pour prévenir les nausées et les vomissements, une prémédication associant différents antiémétiques est recommandée avant chaque perfusion de zolbétuximab (voir rubrique 4.2).

Pendant et après la perfusion, les patients doivent être surveillés et pris en charge avec un traitement standard, comprenant des antiémétiques ou une réhydratation, comme indiqué cliniquement.

Les nausées et les vomissements doivent être pris en charge selon les modifications de dose recommandées au tableau 2.

Mesures de réduction des risques avant l'instauration du traitement par zolbétuximab

Avant le traitement par zolbétuximab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, les médecins prescripteurs doivent évaluer le risque de toxicité gastro-intestinale pour chaque patient. Il est important de prendre en charge proactivement les nausées et les vomissements pour limiter le risque de réduction de l'exposition au zolbétuximab et/ou à la chimiothérapie.

Pour prévenir les nausées et les vomissements, une prémédication associant différents antiémétiques est recommandée avant chaque perfusion de zolbétuximab. Pendant la perfusion, il est important de surveiller attentivement les patients et de prendre en charge les toxicités gastro-intestinales par une interruption de la perfusion et/ou une réduction du débit de perfusion pour limiter le risque d'effets indésirables sévères ou d'arrêt prématûre du traitement. Pendant et après la perfusion, les patients doivent être surveillés et pris en charge avec un traitement standard, comprenant des antiémétiques ou une réhydratation, comme indiqué cliniquement.

Patients exclus des études cliniques

Les patients étaient exclus des études cliniques s'ils présentaient une obstruction pyloroduodénale complète ou partielle, un test positif au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou une infection active connue à l'hépatite B ou C, une maladie cardiovasculaire significative (p. ex., insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association, antécédents d'arythmies ventriculaires significatives, intervalle QTc > 450 ms chez l'homme ; > 470 ms chez la femme) ou antécédents de métastases dans le système nerveux central.

Informations sur les excipients

Ce médicament contient 1,05 mg et 3,15 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 100 mg et 300 mg, respectivement. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament ne contient pas de sodium, cependant, une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) est utilisée pour la dilution du zolbétuximab avant son administration et il convient d'en tenir compte dans le contexte de l'apport quotidien en sodium du patient.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques n'a été menée avec le zolbétuximab. Le zolbétuximab étant éliminé de la circulation par catabolisme, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Par mesure de précaution, il convient de recommander aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement afin de prévenir une grossesse.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de zolbétuximab chez la femme enceinte. Aucun effet indésirable n'a été observé dans une étude sur la reproduction et le développement effectuée chez l'animal avec l'administration intraveineuse de zolbétuximab à des souris gravides pendant l'organogenèse (voir rubrique 5.3). Le zolbétuximab ne doit être administré chez la femme enceinte que si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur la présence de zolbétuximab dans le lait maternel, les effets sur le nourrisson allaité ou sur la lactation. Étant donné que les anticorps peuvent être excrétés dans le lait maternel et en raison du risque d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par zolbétuximab.

Fertilité

Des études visant à évaluer l'effet de zolbétuximab sur la fertilité n'ont pas été effectuées. L'effet du zolbétuximab sur la fertilité masculine et féminine est donc inconnu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le zolbétuximab n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents de zolbétuximab ont été les nausées (77,2 %), les vomissements (66,9 %), une diminution de l'appétit (42 %), une neutropénie (30,7 %), diminution du nombre de neutrophiles (28,4 %), une perte de poids (21,9 %), de la fièvre (17,4 %), une hypoalbuminémie (17,1 %), un œdème périphérique (13,9 %), une hypertension (9 %), une dyspepsie (7,8 %), des frissons (5,2 %), une hypersialorrhée (3,8 %), des réactions liées à la perfusion (3,2 %) et les hypersensibilités médicamenteuses (1,6 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 45 % des patients traités par le zolbétuximab. Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les vomissements (6,8 %), les nausées (4,9 %) et une diminution de l'appétit (1,9 %).

Vingt pour cent des patients ont définitivement arrêté de prendre du zolbétuximab en raison d'effets indésirables ; les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt du traitement étaient les vomissements (3,8 %) et les nausées (3,3 %).

Des effets indésirables entraînant une interruption du traitement par le zolbétuximab sont survenus chez 60,9 % des patients ; les effets indésirables les plus fréquents entraînant une interruption du traitement ont été les vomissements (26,6 %), les nausées (25,5 %), la neutropénie (9,8 %), diminution du nombre de neutrophiles (5,9 %), l'hypertension (3,2 %), les frissons (2,2 %), les réactions liées à la perfusion (1,6 %), une diminution de l'appétit (1,6 %) et la dyspepsie (1,1 %).

Tableau récapitulatif des réactions indésirables

Les fréquences des effets indésirables reposent sur deux études de phase 2 et deux études de phase 3 portant sur 631 patients ayant reçu au moins une dose de zolbétuximab de 800 mg/m² en dose de charge suivie de doses d'entretien de 600 mg/m² toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine. Les patients ont été exposés au zolbétuximab pendant une durée médiane de 174 jours (intervalle : 1 à 1 791 jours).

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont répertoriés dans cette rubrique par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.

Tableau 4. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie	Très fréquent
	Diminution du nombre de neutrophiles	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité médicamenteuse	Fréquent
	Réaction anaphylactique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoalbuminémie	Très fréquent
	Diminution de l'appétit	
Affections vasculaires	Hypertension	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissement	Très fréquent
	Nausée	
	Dyspepsie	Fréquent
	Hypersialorrhée	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Très fréquent
	Œdème périphérique	
	Frissons	Fréquent
Investigations	Perte de poids	Très fréquent
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Réaction liée à la perfusion	Fréquent

Description de certaines réactions indésirables

Réactions d'hypersensibilité

Dans l'analyse des données de sécurité intégrée, des réactions anaphylactiques et des hypersensibilités médicamenteuses de tous grades sont survenues avec le zolbétuximab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine à une fréquence de 0,5 % et 1,6 %, respectivement.

Des cas de réaction anaphylactique et d'hypersensibilité médicamenteuse sévère (grade 3) sont survenus avec le zolbétuximab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine à une fréquence de 0,5 % et de 0,2 %.

Une réaction anaphylactique a entraîné un arrêt définitif du zolbétuximab chez 0,3 % des patients. Une interruption du zolbétuximab a été causée par une hypersensibilité médicamenteuse chez 0,3 % des patients. Le débit de perfusion du zolbétuximab ou de la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine a été réduit chez 0,2 % des patients en raison d'une hypersensibilité médicamenteuse.

Réaction liée à la perfusion

Dans l'analyse des données de sécurité intégrée, des RLP de tous grades sont survenues avec le zolbétuximab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine à une fréquence de 3,2 %.

Une RLP sévère (grade 3) est survenue chez 0,5 % des patients traités avec du zolbétuximab en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.

Une RLP a entraîné un arrêt définitif du zolbétuximab chez 0,5 % des patients et une interruption du traitement chez 1,6 % des patients. Le débit de perfusion du zolbétuximab ou de la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine a été réduit chez 0,3 % des patients en raison d'une RLP.

Nausée et vomissement

Dans l'analyse des données de sécurité intégrée, des nausées et vomissements de tous grades sont survenus avec le zolbétuximab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine à une fréquence de 77,2 % et 66,9 %, respectivement. Les nausées et les vomissements ont été plus fréquents pendant le premier cycle de traitement, mais leur incidence a diminué au cours des cycles de traitement suivants. Le délai médian d'apparition des nausées et des vomissements était de 1 jour avec le zolbétuximab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine. La durée médiane des nausées et des vomissements était de 3 jours et 1 jour, respectivement, avec le zolbétuximab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.

Des nausées et des vomissements sévères (grade 3) sont survenus avec le zolbétuximab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine à une fréquence de 11,6 % et de 13,6 %.

Des nausées ont entraîné un arrêt définitif du zolbétuximab chez 3,3 % des patients et une interruption du traitement chez 25,5 % des patients. Des vomissements ont entraîné un arrêt définitif du zolbétuximab chez 3,8 % des patients et une interruption du traitement chez 26,6 % des patients. Le débit de perfusion du zolbétuximab ou de la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine a été réduit chez 9,7 % des patients en raison de nausées et chez 7,8 % des patients en raison de vomissements.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé attentivement pour détecter tout effet indésirable, et des soins de support doivent être prodigués en cas de besoin.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicaments, code ATC : L01FX31

Mécanisme d'action

Le zolbétuximab est un anticorps monoclonal chimérique (IgG1 murin/humain) dirigé contre la molécule de jonction serrée CLDN18.2. Les données précliniques suggèrent que le zolbétuximab se lie sélectivement à des lignées cellulaires transfectées avec la protéine CLDN18.2 ou à celles qui expriment la CLDN18.2 de manière endogène. Le zolbétuximab entraîne l'apoptose des cellules CLDN18.2-positives via une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et une cytotoxicité dépendante du complément (CDC). Les médicaments cytotoxiques ont montré une augmentation de l'expression de la CLDN18.2 sur les cellules cancéreuses humaines et une amélioration des activités ADCC et CDC induites par le zolbétuximab.

Effets pharmacodynamiques

Sur la base des analyses exposition/réponse de l'efficacité et de la sécurité chez les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2-négatif métastatique ou non résécable localement avancé dont les tumeurs sont positives à la CLDN18.2, il n'est pas attendu de différence cliniquement significative d'efficacité ou de sécurité entre des doses de zolbétuximab de 800/400 mg/m² toutes les 2 semaines et de 800/600 mg/m² toutes les 3 semaines.

Immunogénicité

Sur la base d'une analyse groupée des données de deux études de phase 3, l'incidence globale de l'immunogénicité était de 9,5 % (46 des 485 patients traités par zolbétuximab 800/600 mg/m² toutes les 3 semaines en association avec le protocole mFOLFOX6/CAPOX et ont été testés positifs à la présence d'anticorps anti-médicaments [AAM]). En raison de la faible occurrence d'AAM, l'effet de ces anticorps sur la pharmacocinétique, la sécurité et/ou l'efficacité de zolbétuximab est inconnue.

Efficacité et sécurité cliniques

Adénocarcinome gastrique ou de la JOG

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

La sécurité et l'efficacité du zolbétuximab en association avec une chimiothérapie ont été évaluées lors de deux études de phase 3, en double aveugle, randomisées, multicentriques ayant recruté 1 072 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG, HER2-négatif localement avancé non résécable ou métastatique dont les tumeurs étaient positives à la CLDN18.2. La positivité à la CLDN18.2 (définie par ≥ 75 % des cellules tumorales présentant une coloration membranaire CLDN18 modérée à forte) était déterminée par immunohistochimie sur des échantillons de tissu tumoral gastriques ou de la JOG prélevés auprès de tous les patients à l'aide du test VENTANA CLDN18 (43-14A) RxRx réalisé dans un laboratoire central.

Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir du zolbétuximab en association avec une chimiothérapie (n = 283 dans l'étude SPOTLIGHT, n = 254 dans l'étude GLOW) ou un placebo en association avec une chimiothérapie (n = 282 dans l'étude SPOTLIGHT, n = 253 dans l'étude GLOW). Le zolbétuximab a été administré par voie intraveineuse à une dose de charge de 800 mg/m² (jour 1 du cycle 1) suivie de doses d'entretien de 600 mg/m² toutes les 3 semaines en association avec le protocole mFOLFOX6 (oxaliplatine, acide folinique et fluorouracile) ou le protocole CAPOX (oxaliplatine et capécitabine).

Les patients de l'étude SPOTLIGHT ont reçu entre 1 et 12 traitements avec mFOLFOX6 (oxaliplatine 85 mg/m², acide folinique [leucovorine ou équivalent local] 400 mg/m², fluorouracile 400 mg/m² en bolus et fluorouracile 2 400 mg/m² en perfusion continue) les jours 1, 15 et 29 d'un cycle de 42 jours. Après 12 traitements, les patients étaient autorisés à poursuivre le traitement avec du zolbétuximab, du 5-fluorouracile et de l'acide folinique (leucovorine ou équivalent local) à la discrétion de l'investigateur, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Les patients de l'étude GLOW ont reçu entre 1 et 8 traitements avec CAPOX administré le jour 1 (oxaliplatine 130 mg/m²) et les jours 1 à 14 (capécitabine 1 000 mg/m²) d'un cycle de 21 jours. Après 8 traitements par oxaliplatine, les patients étaient autorisés à poursuivre le traitement avec du zolbétuximab et de la capécitabine à la discrétion de l'investigateur, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement similaires entre les études, sauf en ce qui concerne la proportion de patients asiatiques vs non asiatiques dans chaque étude.

Dans l'étude SPOTLIGHT, l'âge médian était de 61 ans (intervalle : 20 à 86 ans) ; 62 % des patients étaient de sexe masculin ; 53 % étaient caucasiens, 38 % étaient asiatiques ; 31 % étaient originaires d'Asie et 69 % n'étaient pas originaires d'Asie. Les patients présentaient un indice de performance de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 (43 %) ou 1 (57 %). Ils avaient une surface corporelle moyenne de 1,7 m² (intervalle : 1,1 à 2,5). La durée médiane écoulée depuis le diagnostic était de 56 jours (intervalle : 2 à 5 366) ; 36 % des types de tumeurs étaient diffus, 24 % étaient intestinaux ; 76 % des patients étaient atteints d'un adénocarcinome gastrique, 24 % d'un adénocarcinome de la JOG ; 16 % présentaient une maladie localement avancée et 84 % une maladie métastatique.

Dans l'étude GLOW, l'âge médian était de 60 ans (intervalle : 21 à 83 ans) ; 62 % des patients étaient de sexe masculin ; 37 % étaient caucasiens, 63 % étaient asiatiques ; 62 % étaient originaires d'Asie et 38 % n'étaient pas originaires d'Asie. Les patients présentaient un indice de performance de l'ECOG de 0 (43 %) ou 1 (57 %). Ils avaient une surface corporelle moyenne de 1,7 m² (intervalle : 1,1 à 2,3). La durée médiane écoulée depuis le diagnostic était de 44 jours (intervalle : 2 à 6 010) ; 37 % des types de tumeurs étaient diffus, 15 % étaient intestinaux ; 84 % des patients étaient atteints d'un adénocarcinome gastrique, 16 % d'un adénocarcinome de la JOG ; 12 % présentaient une maladie localement avancée et 88 % une maladie métastatique.

Le critère d'efficacité principal était la survie sans progression (SSP) telle qu'évaluée selon les critères RECIST v1.1 par un comité d'examen indépendant (CEI). Le principal critère d'efficacité secondaire était la survie globale (SG). D'autres critères d'efficacité secondaires étaient le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR) tels qu'évalués selon les critères RECIST v1.1 par le CEI.

Dans l'analyse primaire (SSP finale et SG intermédiaire), l'étude SPOTLIGHT a démontré un bénéfice statistiquement significatif en matière de SSP (telle qu'évaluée par le CEI) et de SG chez les patients qui ont reçu du zolbétuximab en association avec le protocole mFOLFOX6 en comparaison avec ceux qui ont reçu le placebo en association avec le mFOLFOX6. Le HR SSP était de 0,751 (IC à 95 % : 0,598 ; 0,942 ; valeur p unilatérale = 0,0066) et le HR SG était de 0,750 (IC à 95 % : 0,601 ; 0,936, valeur p unilatérale = 0,0053).

L'analyse de la SSP mise à jour et de la SG finale pour l'étude SPOTLIGHT est présentée au tableau 5 et les figures 1 et 2 illustrent les courbes de Kaplan-Meier.

Dans l'analyse primaire (SSP finale et SG intermédiaire), l'étude GLOW a démontré un bénéfice statistiquement significatif en matière de SSP (telle qu'évaluée par le CEI) et de SG chez les patients qui ont reçu du zolbétuximab en association avec le protocole CAPOX en comparaison avec ceux qui ont reçu le placebo en association avec le CAPOX. Le HR SSP était de 0,687 (IC à 95 % : 0,544 ; 0,866 ; valeur p unilatérale = 0,0007) et le HR SG était de 0,771 (IC à 95 % : 0,615 ; 0,965, valeur p unilatérale = 0,0118).

L'analyse de la SSP mise à jour et de la SG finale pour l'étude GLOW est présentée au tableau 5 et les figures 3 et 4 illustrent les courbes de Kaplan-Meier.

Tableau 5. Résultats d'efficacité dans les études SPOTLIGHT et GLOW

Critère d'évaluation	SPOTLIGHT^a		GLOW^b	
	Zolbétuximab avec mFOLFOX6 n = 283	Placebo avec mFOLFOX6 n = 282	Zolbétuximab avec CAPOX n = 254	Placebo avec CAPOX n = 253
Survie sans progression				
Nombre (%) de patients avec événements	159 (56,2)	187 (66,3)	153 (60,2)	182 (71,9)
Médiane en mois (IC à 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 à 95 %) ^{d,e}	0,734 (0,591 ; 0,910)		0,689 (0,552 ; 0,860)	
Survie globale				
Nombre (%) de patients avec événements	197 (69,6)	217 (77,0)	180 (70,9)	207 (81,8)
Médiane en mois (IC à 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 à 95 %) ^{d,e}	0,784 (0,644 ; 0,954)		0,763 (0,622 ; 0,936)	
Taux de réponse objective (TRO), durée de la réponse (DR)				
TRO (%) (IC à 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)
DR médiane en mois (IC à 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. Date de clôture des données de l'étude SPOTLIGHT : 8 septembre 2023 : la durée de suivi médiane du bras zolbétuximab en association avec le mFOLFOX6 était de 18,0 mois.
- b. Date de clôture des données de l'étude GLOW : 12 janvier 2024 : la durée de suivi médiane du bras zolbétuximab en association avec le CAPOX était de 20,6 mois.
- c. Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier.
- d. Les facteurs de stratification étaient la région, le nombre de sites de métastases, une gastrectomie antérieure sur la base d'une technologie de réponse interactive et l'ID de l'étude (SPOTLIGHT/GLOW).
- e. Sur la base d'un modèle à risques proportionnels de Cox utilisant le traitement, la région, le nombre d'organes présentant des sites de métastases, une gastrectomie antérieure comme variables explicatives et l'ID de l'étude (SPOTLIGHT/GLOW).
- f. Sur la base de l'évaluation du CEI et de réponses non confirmées.

Une analyse d'efficacité combinée des études SPOTLIGHT et GLOW portant sur la SG finale et la SSP mise à jour a montré une SSP médiane (telle qu'évaluée par le CEI) de 9,2 mois (IC à 95 % : 8,4 ; 10,4) pour le zolbétuximab en association avec le mFOLFOX6/CAPOX vs 8,2 mois (IC à 95 % : 7,6 ; 8,4) pour le placebo avec le mFOLFOX6/CAPOX (HR 0,712, IC à 95 % : 0,610 ; 0,831) et une SG médiane pour le zolbétuximab en association avec le mFOLFOX6/CAPOX de 16,4 mois (IC à 95 % : 15,0 ; 17,9) vs 13,7 mois (IC à 95 % : 12,3 ; 15,3) pour le placebo avec le mFOLFOX6/CAPOX (HR 0,774, IC à 95 % : 0,672 ; 0,892).

Figure 1. Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression, SPOTLIGHT

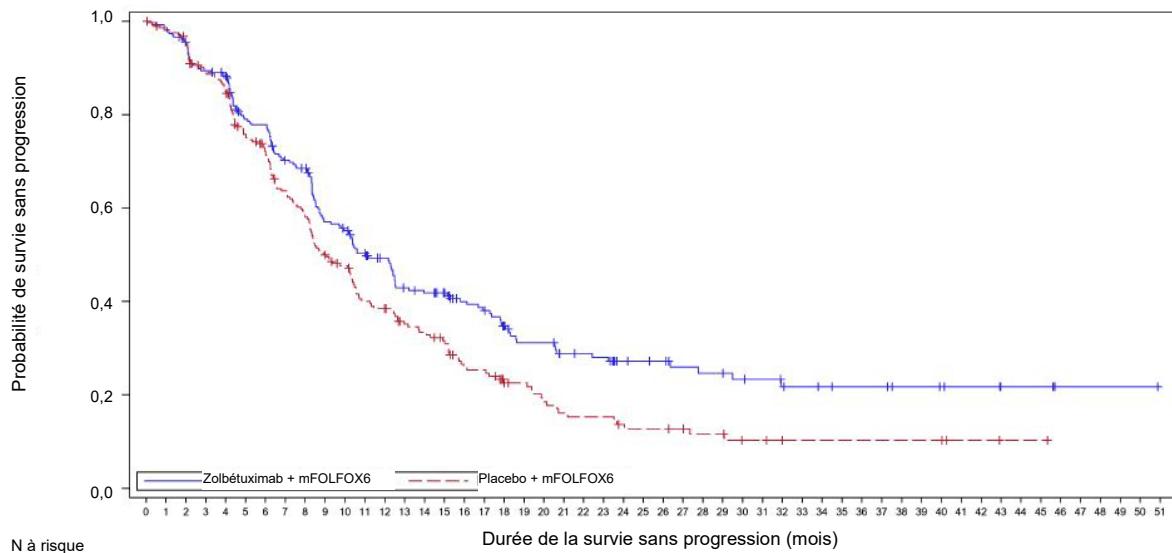


Figure 2. Courbe de Kaplan Meier de la survie globale, SPOTLIGHT

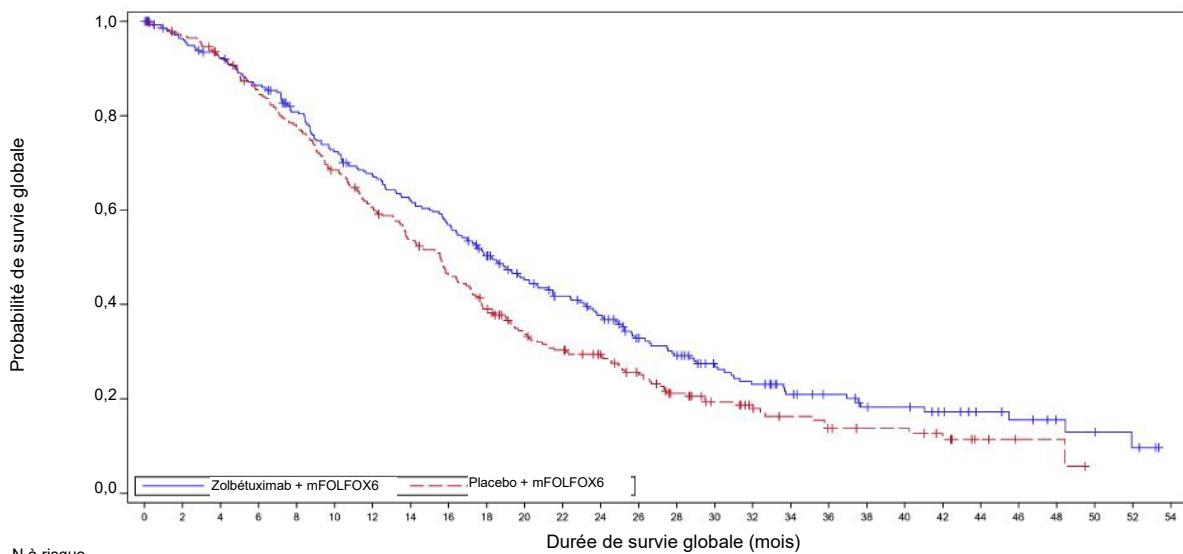


Figure 3. Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression, GLOW

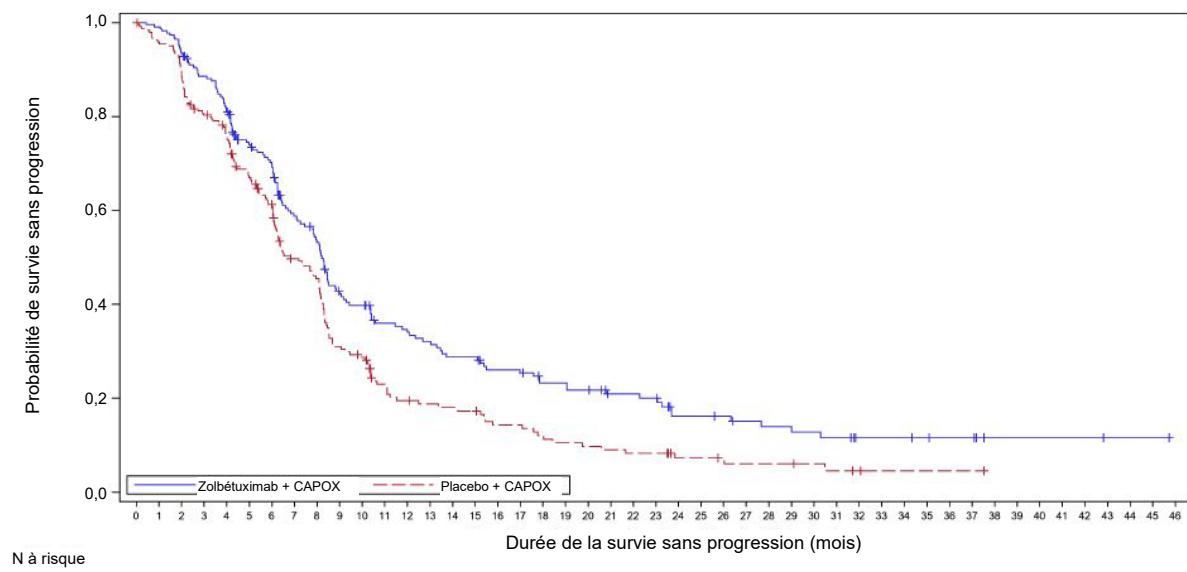
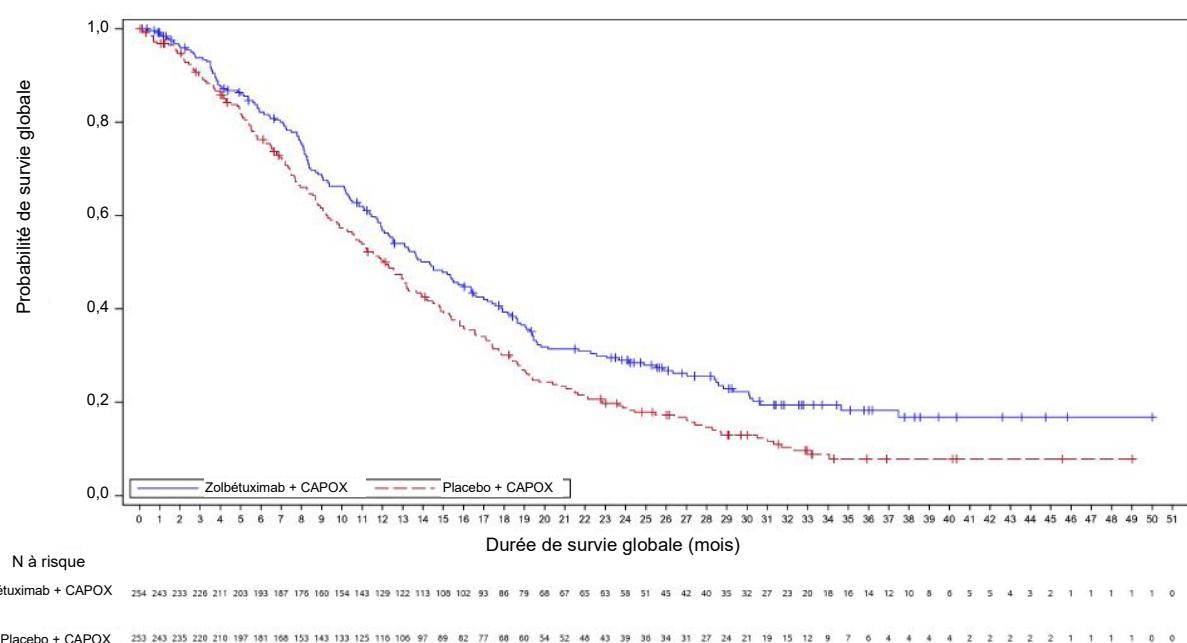


Figure 4. Courbe de Kaplan Meier de la survie globale, GLOW



Des analyses en sous-groupe exploratoires de l'efficacité pour SPOTLIGHT et GLOW ont montré une différence en matière de SSP et de SG entre les sujets caucasiens et asiatiques.

Pour l'étude SPOTLIGHT, les patients caucasiens ont obtenu une SSP (telle qu'évaluée par le CEI) avec un HR de 0,872 [IC à 95 % : 0,653 ; 1,164 et une SG avec un HR de 0,940 [IC à 95 % : 0,718 ; 1,231] pour le zolbétuximab en association avec le mFOLFOX6 vs le placebo en association avec le mFOLFOX6. Chez les patients asiatiques, la SSP a été obtenue (telle qu'évaluée par le CEI) avec un HR de 0,526 [IC à 95 % : 0,354 ; 0,781] et la SG avec un HR de 0,636 [IC à 95 % : 0,450 ; 0,899] pour le zolbétuximab en association avec le mFOLFOX6 vs placebo en association avec le mFOLFOX6.

Pour l'étude GLOW, les patients caucasiens ont obtenu une SSP (telle qu'évaluée par le CEI) avec un HR de 0,891 [IC à 95 % : 0,622 ; 1,276] et une SG avec un HR de 0,805 [IC à 95 % : 0,579 ; 1,120] pour le zolbétuximab en association avec le CAPOX vs placebo en association avec le CAPOX. Chez les patients asiatiques, la SSP a été obtenue (telle qu'évaluée par le CEI) avec un HR de 0,616 [IC à 95 % : 0,467 ; 0,813] et une SG avec un HR de 0,710 [IC à 95 % : 0,549 ; 0,917] pour le zolbétuximab en association avec le CAPOX vs placebo en association avec le CAPOX.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le zolbétuximab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'adénocarcinome gastrique ou de la JOG (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une administration intraveineuse, le zolbétuximab a présenté une pharmacocinétique proportionnelle à la dose, à des doses allant de 33 mg/m² à 1 000 mg/m². Lors d'une administration à 800/600 mg/m² toutes les 3 semaines, l'état d'équilibre a été obtenu à 24 semaines avec une C_{max} moyenne (ET) et une ASC_{tau} de 453 (82) µg/mL et 4 125 (1 169) jour•µg/mL, respectivement, sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population. Lors d'une administration à 800/400 mg/m² toutes les 2 semaines, l'état d'équilibre devrait être atteint à 22 semaines avec une C_{max} moyenne (ET) et une ASC_{tau} de 359 (68) µg/mL et 2 758 (779) jour•µg/mL, respectivement, reposant sur une analyse pharmacocinétique de population.

Distribution

Le volume de distribution moyen estimé à l'état d'équilibre de zolbétuximab était de 5,5 L.

Biotransformation

Le zolbétuximab devrait être catabolisé en petits peptides et acides aminés.

Élimination

La clairance (Cl) du zolbétuximab a diminué au fil du temps, avec une réduction maximale par rapport aux valeurs à l'inclusion de 57,6 % entraînant une clairance moyenne à l'état d'équilibre dans la population (Cl_{ss}) de 0,0117 L/h. La demi-vie de zolbétuximab allait de 7,6 à 15,2 jours pendant le traitement.

Populations particulières

Personnes âgées

L'analyse pharmacocinétique de population indique que l'âge (intervalle : 22 à 83 ans ; 32,2 % [230/714] des patients avaient > 65 ans, 5,0 % [36/714] avaient > 75 ans) n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du zolbétuximab.

Ethnie et sexe

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du zolbétuximab n'a été identifiée sur la base du sexe (62,3 % d'hommes, 37,7 % de femmes) ou de l'origine ethnique (50,1 % de patients caucasiens, 42,2 % de patients asiatiques, 4,2 % de données manquantes, 2,7 % d'autres et 0,8 % de patients noirs).

Insuffisance rénale

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population utilisant les données d'études cliniques portant sur des patients atteints d'adénocarcinome gastrique ou de la JOG, aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du zolbétuximab n'a été identifiée chez les patients présentant une atteinte légère ($Cl_{cr} \geq 60$ à < 90 mL/min ; n = 298) à modérée ($Cl_{cr} \geq 30$ à < 60 mL/min ; n = 109) de la fonction rénale sur la base de la Cl_{cr} estimée par la formule de Cockcroft-Gault. Le zolbétuximab n'a été évalué que chez un nombre limité de patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale ($Cl_{cr} \geq 15$ à < 30 mL/min ; n = 1). L'effet d'une atteinte sévère de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de zolbétuximab est inconnu.

Insuffisance hépatique

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population utilisant les données d'études cliniques portant sur des patients atteints d'adénocarcinome gastrique ou de la JOG, aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de zolbétuximab n'a été identifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère telle que mesurée par la BT et les ASAT ($BT \leq LSN$ et $ASAT > LSN$, ou $BT > 1$ à $1,5 \times LSN$ et quel que soit le taux des ASAT ; n = 108). Le zolbétuximab n'a été évalué que chez un nombre limité de patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ($BT > 1,5$ à $3 \times LSN$ et quel que soit le taux des ASAT ; n = 4) et n'a pas été évalué en cas d'insuffisance hépatique sévère ($BT > 3$ à $10 \times LSN$ et quel que soit le taux des ASAT). L'effet d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère sur la pharmacocinétique de zolbétuximab est inconnu.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer la carcinogénicité ou la mutagénicité.

Aucune toxicité ou aucun autre effet indésirable lié à zolbétuximab sur le système cardiovasculaire, respiratoire ou nerveux central n'a été observé chez la souris ayant reçu du zolbétuximab pendant 13 semaines à une exposition systémique jusqu'à 7,0 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée de 600 mg/m² (basé sur l'ASC) ou chez le singe cynomolgus ayant reçu du zolbétuximab pendant 4 semaines à une exposition systémique jusqu'à 6,1 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée de 600 mg/m² (basé sur l'ASC).

Dans une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal, où du zolbétuximab a été administré à des souris gravides pendant la période d'organogenèse à une exposition systémique jusqu'à environ 6,2 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée de 600 mg/m² (basé sur l'ASC), le zolbétuximab a traversé la barrière placentaire. La concentration résultante de zolbétuximab dans le sérum fœtal au jour 18 de la gestation était supérieure à celle du sérum maternel au jour 16 de la gestation. Le zolbétuximab n'a pas entraîné d'anomalies fœtales viscérales ou externes (malformations ou variations).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Arginine
Acide phosphorique (E 338)
Saccharose
Polysorbate 80 (E 433)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans.

Solution reconstituée en flacon

Les flacons reconstitués peuvent être conservés à température ambiante ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) jusqu'à 6 heures. Ne pas les congeler ni les exposer à la lumière directe du soleil. Jeter les flacons non utilisés de solution reconstituée une fois la durée de conservation recommandée écoulée.

Solution diluée dans la poche de perfusion

D'un point de vue microbiologique, la solution diluée dans la poche doit être administrée immédiatement. Si ce n'est pas le cas, la poche de perfusion préparée doit être conservée :

- au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant un maximum de 24 heures, temps de perfusion inclus, à partir de la fin de la préparation de la poche de perfusion. Ne pas congeler.
- à température ambiante ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) pendant un maximum de 8 heures, temps de perfusion inclus, à partir de la sortie de la poche de perfusion préparée du réfrigérateur.

Ne pas exposer à la lumière directe du soleil. Jeter les poches de perfusion préparées non utilisées une fois le délai de conservation recommandé écoulé.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Vyloy 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon de 20 mL en verre de type I avec blowback européen, bouchon en caoutchouc bromobutyl gris avec film en éthylène tétrafluoroéthylène et fermeture en aluminium avec capuchon vert.

Vyloy 300 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon de 50 mL en verre de type I avec blowback européen, bouchon en caoutchouc bromobutyl gris avec film en éthylène tétrafluoroéthylène et fermeture en aluminium avec capuchon violet.

Présentations en 100 mg : une boîte contenant 1 ou 3 flacons.

Présentation en 300 mg : une boîte contenant 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la préparation et l'administration

Reconstitution du flacon unidose

- Respecter les procédures relatives à la manipulation et à l'élimination adéquates des médicaments anticancéreux.
- Utiliser une technique aseptique appropriée pour la reconstitution et la préparation de solutions.
- Calculer la dose recommandée sur la base de la surface corporelle du patient afin de déterminer le nombre de flacons nécessaires.

- Reconstituer chaque flacon de la façon suivante : si possible, diriger le jet d'eau pour préparations injectables (EPPI) le long des parois du flacon et non directement sur la poudre lyophilisée :
 - a. Flacon de 100 mg : ajouter lentement 5 mL d'EPPI, afin d'obtenir une solution de zolbétuximab à 20 mg/mL
 - b. Flacon de 300 mg : ajouter lentement 15 mL d'EPPI, afin d'obtenir une solution de zolbétuximab à 20 mg/mL
- Remuer délicatement chaque flacon jusqu'à dissolution complète. Laisser le(s) flacon(s) reconstitué(s) reposer. Inspecter visuellement la solution jusqu'à ce que les bulles aient disparu. Ne pas secouer le flacon.
- Inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules et de décoloration. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle et exempte de particules visibles. Jeter tout flacon contenant des particules visibles ou une décoloration.
- Selon la dose calculée, la solution reconstituée du ou des flacon(s) doit être ajoutée immédiatement à la poche de perfusion. Ce produit ne contient pas de conservateur. Si l'utilisation n'est pas immédiate, consulter la rubrique 6.3 pour la conservation des flacons reconstitués.

Dilution dans une poche de perfusion

- Prélever la dose calculée de solution reconstituée du ou des flacon(s) et la transférer dans une poche de perfusion.
- Diluer avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). La taille de la poche de perfusion doit permettre l'ajout d'une quantité suffisante de diluant pour obtenir une concentration finale de 2 mg/mL de zolbétuximab.

La solution diluée de zolbétuximab est compatible avec des poches de perfusion intraveineuse composées de polyéthylène (PE), de polypropylène (PP), de polychlorure de vinyle (PVC) avec un plastifiant [phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) ou trimellitate de trioctyle (TOTM)], un copolymère éthylène-propylène, un copolymère éthylène-acétate de vinyle (EVA), un copolymère PP et styrène-éthylène-butylène-styrène ou du verre (flacon pour administration), et une tubulure de perfusion composée de PE, polyuréthane (PU), PVC avec un plastifiant [DEHP, TOTM ou téraphthalate de bis(2-éthylhexyle)], polybutadiène (PB) ou PP modifié élastomère avec membranes filtrantes en ligne (taille de pore de 0,2 µm) composées de polyéthersulfone (PES) ou de polysulfone.

- Mélanger la solution diluée en la retournant doucement. Ne pas secouer la poche.
- Inspecter visuellement la poche de perfusion pour détecter toute particule avant utilisation. La solution diluée doit être exempte de particules visibles. Ne pas utiliser la poche de perfusion en présence de particules.
- Jeter toute solution restante dans les flacons unidose.

Administration

- Ne pas co-administrer d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion.
- Administrer la perfusion immédiatement pour une durée minimum de 2 heures par une ligne intraveineuse. Ne pas administrer en injection rapide ou en bolus intraveineux.

Aucune incompatibilité n'a été observée avec un dispositif de transfert en circuit fermé composé de PP, PE, acier inoxydable, silicone (caoutchouc/huile/résine), polyisoprène, PVC ou avec un plastifiant [TOTM], copolymère acrylonitrile-butadiène-styrène (ABS), copolymère méthacrylate de méthyle-ABS, élastomère thermoplastique, polytétrafluoroéthylène, polycarbonate, PES, copolymère acrylique, polytéraphthalate de butylène, PB ou copolymère EVA.

Aucune incompatibilité n'a été observée avec une voie centrale composée de caoutchouc de silicone, d'alliage de titane ou de PVC avec plastifiant [TOTM].

- L'utilisation de filtres en ligne (taille de pore de 0,2 µm avec les matériaux susmentionnés) est recommandée pendant l'administration.
- Si l'administration n'est pas immédiate, voir rubrique 6.3 pour la conservation de la poche de perfusion préparée.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Pays-Bas

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 septembre 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vyloy 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.
zolbétuximab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon de poudre contient 100 mg de zolbétuximab.
Après reconstitution, chaque mL de solution contient 20 mg de zolbétuximab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient arginine, acide phosphorique (E 338), saccharose et polysorbate 80 (E 433).

Lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon
3 flacons

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Ne pas secouer.
Pour usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS
NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL
Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Pays-Bas

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vyloy 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.
zolbétuximab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon contient 100 mg de zolbétuximab.
Après reconstitution, chaque mL contient 20 mg de zolbétuximab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient arginine, E 338, saccharose et E 433.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie IV après reconstitution et dilution.
Ne pas secouer.
Pour usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTE**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS
NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL
Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Pays-Bas

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vyloy 300 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.
zolbétuximab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon de poudre contient 300 mg de zolbétuximab.
Après reconstitution, chaque mL de solution contient 20 mg de zolbétuximab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient arginine, acide phosphorique (E 338), saccharose et polysorbate 80 (E 433).

Lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Ne pas secouer.
Pour usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPCTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS
NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL
Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Pays-Bas

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1856/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vyloy 300 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.
zolbétuximab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon contient 300 mg de zolbétuximab.
Après reconstitution, chaque mL contient 20 mg de zolbétuximab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient arginine, E 338, saccharose et E 433.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie IV après reconstitution et dilution.
Ne pas secouer.
Pour usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTE

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS
NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL
Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Pays-Bas

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1856/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Vyloy 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion Vyloy 300 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

zolbétuximab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Vyloy et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Vyloy
3. Comment Vyloy est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Vyloy
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Vyloy et dans quels cas est-il utilisé

Vyloy contient la substance active zolbétuximab, un anticorps monoclonal qui peut reconnaître et se fixer à certaines cellules cancéreuses. En se fixant sur ces cellules cancéreuses, le médicament amène le système immunitaire à les attaquer et à les tuer.

Ce médicament est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un cancer de l'estomac (gastrique) ou de la jonction œso-gastrique. La jonction œso-gastrique est l'endroit où l'œsophage rejoint l'estomac.

Ce médicament est administré aux patients dont les tumeurs expriment la protéine *claudine 18.2* (*CLDN18.2*) (c'est-à-dire que la protéine est produite dans les cellules) mais n'expriment pas la protéine du « récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) » (c'est-à-dire que la protéine n'est pas ou peu produite). Il est administré aux patients dont le cancer gastrique ou de la jonction œso-gastrique ne peut pas être opéré ou qui s'est propagé à d'autres parties de l'organisme.

Ce médicament est administré en association avec d'autres médicaments contre le cancer contenant de la fluoropyrimidine et/ou des sels de platine. Il est important que vous lisiez également les notices de ces autres médicaments. Si vous avez des questions à propos de ces médicaments, interrogez votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Vyloy

Vous ne devez pas recevoir Vyloy

- si vous êtes allergique au zolbétuximab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir ce médicament, car il pourrait provoquer :

- **Réactions allergiques (hypersensibilité), dont l'anaphylaxie.** Des réactions allergiques graves peuvent se produire pendant ou après la perfusion. Informez votre médecin ou demandez immédiatement une assistance médicale si vous constatez l'un des symptômes suivants de réaction allergique grave :
 - démangeaisons, zones roses ou rouges et gonflées sur la peau (urticaire),
 - toux persistante,
 - problèmes respiratoires tels qu'une respiration sifflante, ou
 - sensation de gorge serrée/modification de la voix.
- **Réactions liées à la perfusion.** Des réactions sévères liées à la perfusion (goutte-à-goutte) peuvent se produire pendant ou après la perfusion. Informez votre médecin ou demandez immédiatement une assistance médicale si vous constatez l'un des symptômes suivants de réaction liée à la perfusion :
 - nausée (sensation d'être malade),
 - vomissement,
 - douleur à l'estomac,
 - augmentation de la sécrétion de salive (hypersialorrhée),
 - fièvre,
 - gêne à la poitrine,
 - frissons ou tremblements,
 - douleur dorsale,
 - toux ou
 - pression artérielle élevée (hypertension).
- **Nausée et vomissement.** Informez votre médecin si vous vous sentez malade avant le début de la perfusion. Les nausées et les vomissements sont très fréquents pendant le traitement et peuvent être parfois sévères. Votre médecin peut vous donner un autre médicament avant chaque perfusion pour soulager les nausées et les vomissements.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces signes ou symptômes ou s'ils s'aggravent. Votre médecin pourra :

- vous administrer d'autres médicaments afin de réduire vos symptômes ou d'éviter des complications,
- réduire la vitesse de la perfusion, ou
- arrêter le traitement pendant un certain temps ou définitivement.

Enfants et adolescents

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Vyloy chez les enfants et les adolescents car il n'a pas été étudié dans ces tranches d'âge pour le traitement du cancer de l'estomac (gastrique) ou de la jonction œsogastrique.

Autres médicaments et Vyloy

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans prescription.

Grossesse

Vyloy ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte, sauf s'il a été spécifiquement recommandé par votre médecin. On ne sait pas si ce médicament peut nuire à votre bébé à naître. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Allaitement

L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement avec Vyloy. On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel. Informez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Vyloy affecte votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Vyloy contient du polysorbate 80

Ce médicament contient 1,05 mg et 3,15 mg de polysorbate 80 par dose de 100 mg et 300 mg de Vyloy, respectivement. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

Vyloy perfusion contient du sodium

Ce médicament ne contient pas de sodium, cependant, une solution saline est utilisée pour sa dilution avant la perfusion. Si vous suivez un régime pauvre en sel, parlez-en à votre médecin.

3. Comment Vyloy est-il administré

Vyloy vous sera administré dans un hôpital ou une clinique sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer. Ce médicament vous sera administré par perfusion intraveineuse (goutte-à-goutte) dans une veine sur une durée d'au moins 2 heures.

Quantité de Vyloy qui vous sera administrée

Votre médecin décidera de la quantité de ce médicament qui vous sera administrée. Normalement, vous recevrez ce médicament toutes les 2 ou 3 semaines, en fonction des autres médicaments anticancéreux choisis par votre médecin. Votre médecin décidera du nombre de traitements dont vous avez besoin.

Si vous oubliez une dose de Vyloy

Il est très important de ne pas oublier une dose de ce médicament. Si vous manquez un rendez-vous, contactez votre médecin pour le replanifier dès que possible.

Si vous arrêtez le traitement par Vyloy

N'arrêtez pas le traitement par ce médicament, sauf si vous en avez discuté avec votre médecin. L'arrêt du traitement peut stopper l'effet du médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables eventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables éventuels peuvent être graves :

- Réactions d'hypersensibilité (allergies) (y compris hypersensibilité et réaction anaphylactique) – fréquentes** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10). Informez votre médecin ou demandez immédiatement une assistance médicale si vous constatez l'un de ces symptômes de réaction allergique grave : démangeaisons, zones roses ou rouges et gonflées sur la peau (urticaire), toux persistante, problèmes respiratoires tels qu'une respiration sifflante, ou sensation de gorge serrée/modification de la voix.

- **Réaction liée à la perfusion – fréquente** (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10). Informez votre médecin ou demandez immédiatement une assistance médicale si vous constatez l'un de ces symptômes de réaction liée à la perfusion : nausée, vomissement, douleur à l'estomac, augmentation de la sécrétion de salive (hypersialorrhée), fièvre, gêne à la poitrine, frissons ou tremblements, douleur dorsale, toux, ou pression artérielle élevée (hypertension).
- **Nausée et vomissement – très fréquents** (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10). Informez votre médecin si ces symptômes ne disparaissent pas ou s'aggravent.

Autres effets indésirables éventuels :

Si ces effets indésirables deviennent sévères, informez votre médecin.

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- appétit diminué
- faible numération des globules blancs
- faibles taux d'albumine dans le sang (hypoalbuminémie)
- gonflement de la partie inférieure des jambes ou des mains (œdème périphérique)
- perte de poids
- fièvre

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- indigestion (dyspepsie)
- augmentation de la sécrétion de salive (hypersialorrhée)
- pression artérielle augmentée (hypertension)
- frissons

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Vyloy

Votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère est responsable de la conservation de ce médicament et de l'élimination correcte de tout produit non utilisé. Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne conservez pas la quantité inutilisée des flacons unidose en vue d'une réutilisation. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Vyloy

- La substance active est le zolbétuximab.
- Un flacon de 100 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 100 mg de zolbétuximab.
- Un flacon de 300 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 300 mg de zolbétuximab.
- Après reconstitution, chaque mL de solution contient 20 mg de zolbétuximab.
- Les autres composants sont l'arginine, l'acide phosphorique (E 338), le saccharose et le polysorbate 80 (E 433) (voir rubrique 2 « Vyloy contient du polysorbate 80 »).

Comment se présente Vyloy et contenu de l'emballage extérieur

Vyloy poudre pour solution à diluer pour perfusion est une poudre lyophilisée, blanche à blanc cassé.

Vyloy est fourni dans une boîte contenant 1 ou 3 flacons en verre.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Pays-Bas

Fabricant

Astellas Ireland Co. Limited
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

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

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 hf
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/YYYY

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions pour la préparation et l'administration

Reconstitution du flacon unidose

- Respecter les procédures relatives à la manipulation et à l'élimination adéquates des médicaments anticancéreux.
- Utiliser une technique aseptique appropriée pour la reconstitution et la préparation de solutions.
- Calculer la dose recommandée sur la base de la surface corporelle du patient afin de déterminer le nombre de flacons nécessaires.
- Reconstituer chaque flacon de la façon suivante : si possible, diriger le jet d'eau pour préparations injectables (EPPI) le long des parois du flacon et non directement sur la poudre lyophilisée :
 - a. Flacon de 100 mg : ajouter lentement 5 mL d'EPPI, afin d'obtenir une solution de zolbétuximab à 20 mg/mL
 - b. Flacon de 300 mg : ajouter lentement 15 mL d'EPPI, afin d'obtenir une solution de zolbétuximab à 20 mg/mL
- Remuer délicatement chaque flacon jusqu'à dissolution complète. Laisser le(s) flacon(s) reconstitué(s) reposer. Inspecter visuellement la solution jusqu'à ce que les bulles aient disparu. Ne pas secouer le(s) flacon(s).
- Inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules et de décoloration. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle et exempte de particules visibles. Jeter tout flacon contenant des particules visibles ou une décoloration.
- Selon la dose calculée, la solution reconstituée du ou des flacon(s) doit être ajoutée immédiatement à la poche de perfusion. Ce produit ne contient pas de conservateur.

Dilution dans une poche de perfusion

- Prélever la dose calculée de solution reconstituée du ou des flacon(s) et la transférer dans une poche de perfusion.
- Diluer avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). La taille de la poche de perfusion doit permettre l'ajout d'une quantité suffisante de diluant pour obtenir une concentration finale de 2 mg/mL de zolbétuximab.

La solution diluée de zolbétuximab est compatible avec des poches de perfusion intraveineuse composées de polyéthylène (PE), de polypropylène (PP), de polychlorure de vinyle (PVC) avec un plastifiant [phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) ou trimellitate de trioctyle (TOTM)], un copolymère éthylène-propylène, un copolymère éthylène-acétate de vinyle (EVA), un copolymère PP et styrène-éthylène-butylène-styrène ou du verre (flacon pour administration), et une tubulure de perfusion composée de PE, polyuréthane (PU), PVC avec un plastifiant [DEHP, TOTM ou tétréphthalate de bis(2-éthylhexyle)], polybutadiène (PB) ou PP modifié élastomère avec membranes filtrantes en ligne (taille de pore de 0,2 µm) composées de polyéthersulfone (PES) ou de polysulfone.

- Mélanger la solution diluée en la retournant doucement. Ne pas secouer la poche.
- Inspecter visuellement la poche de perfusion pour détecter toute particule avant utilisation. La solution diluée doit être exempte de particules visibles. Ne pas utiliser la poche de perfusion en présence de particules.
- Jeter toute solution restante dans les flacons unidose.

Administration

- Ne pas co-administrer d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion.
- Administrer la perfusion immédiatement pour une durée minimum de 2 heures par une ligne intraveineuse. Ne pas administrer en injection intraveineuse rapide ou bolus.

Aucune incompatibilité n'a été observée avec un dispositif de transfert en circuit fermé composé de PP, PE, acier inoxydable, silicium (caoutchouc/huile/résine), polyisoprène, PVC ou avec un plastifiant

[TOTM], copolymère acrylonitrile-butadiène-styrène (ABS), copolymère méthacrylate de méthyle-ABS, élastomère thermoplastique, polytétrafluoroéthylène, polycarbonate, PES, copolymère acrylique, polytéréphtalate de butylène, PB ou copolymère EVA.

Aucune incompatibilité n'a été observée avec une voie centrale composée de caoutchouc de silicone, d'alliage de titane ou de PVC avec plastifiant [TOTM].

- L'utilisation de filtres en ligne (taille de pore de 0,2 µm avec les matériaux susmentionnés) est recommandée pendant l'administration.

Élimination

Vyloy est à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.