VYLOY

▼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.

a. La durée du cycle de traitement par zolbétuximab est déterminée en fonction de la chimiothérapie de référence associée (voir rubrique 5.1).
b. 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] ≤ limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [ASAT] > LSN, ou BT > 1 à 1,5 × 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 à 3 × LSN et quel que soit le taux des ASAT) ou sévère (BT > 3 à 10 × 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 œso-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**	
		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 prématuré 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/m^2 en dose de charge suivie de doses d'entretien de 600 mg/m^2 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 (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥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	Peu fréquent
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.

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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/m^2 toutes les 2 semaines et de 800/600 mg/m^2 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 ont été testés positifs à la présence d'anticorps anti-médicaments [AAM]). L'incidence des anticorps neutralisants était de 3,3 % (16 des 485 patients). En raison de la faible occurrence d'AAM, l'effet de ces anticorps sur la pharmacocinétique, la sécurité et/ou l'efficacité de zolbétuximab reste incertain.
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) RxDx 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/m^2 (jour 1 du cycle 1) suivie de doses d'entretien de 600 mg/m^2 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/m^2, acide folinique [leucovorine ou équivalent local] 400 mg/m^2, fluorouracile 400 mg/m^2 en bolus et fluorouracile 2 400 mg/m^2 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/m^2) et les jours 1 à 14 (capécitabine 1 000 mg/m^2) 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 m^2 (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 m^2 (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)

. 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.

. 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.

. Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier.

. 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).

. 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).

. 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

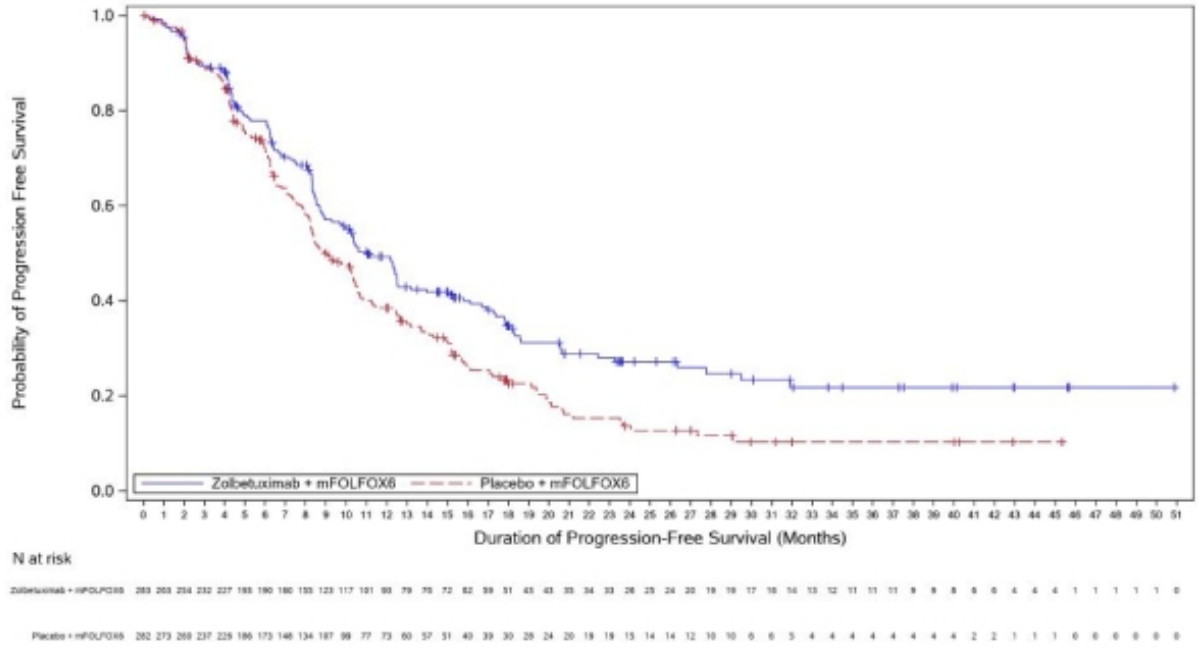


Figure 2. Courbe de Kaplan Meier de la survie globale, SPOTLIGHT

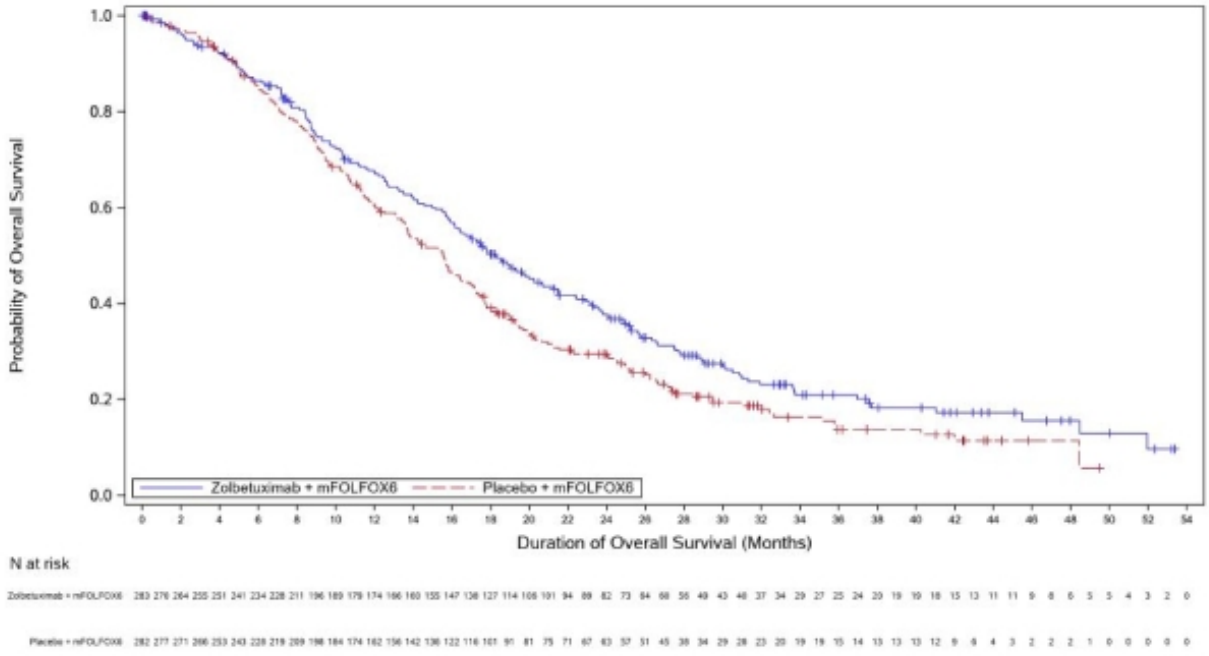


Figure 3. Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression, GLOW

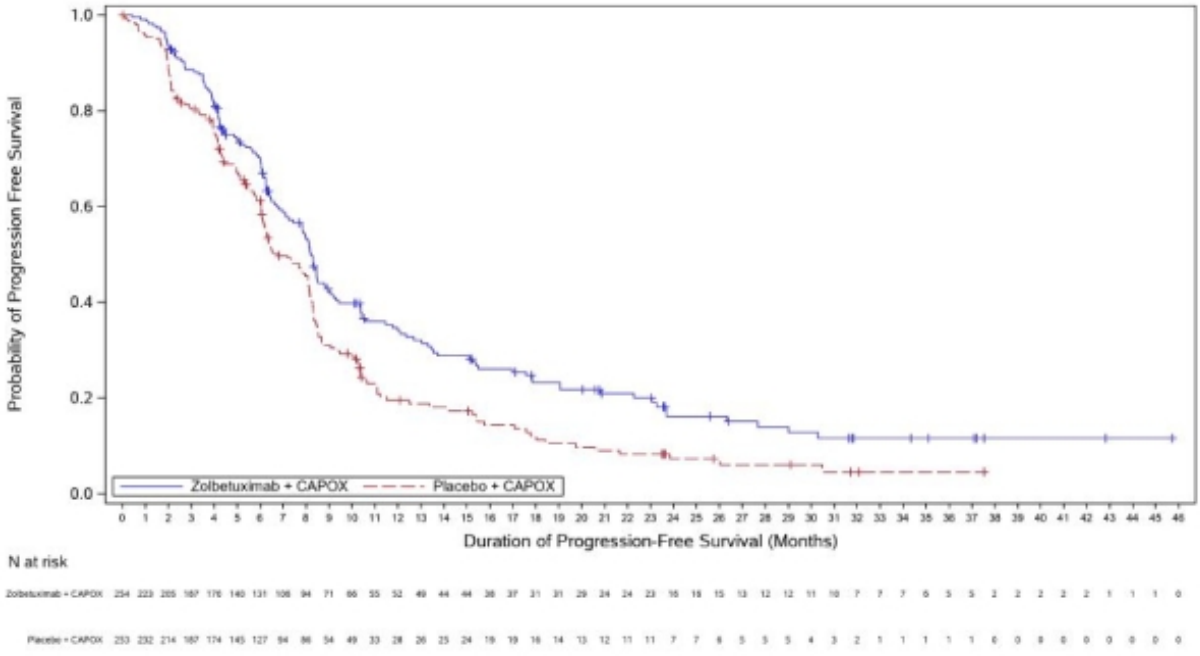
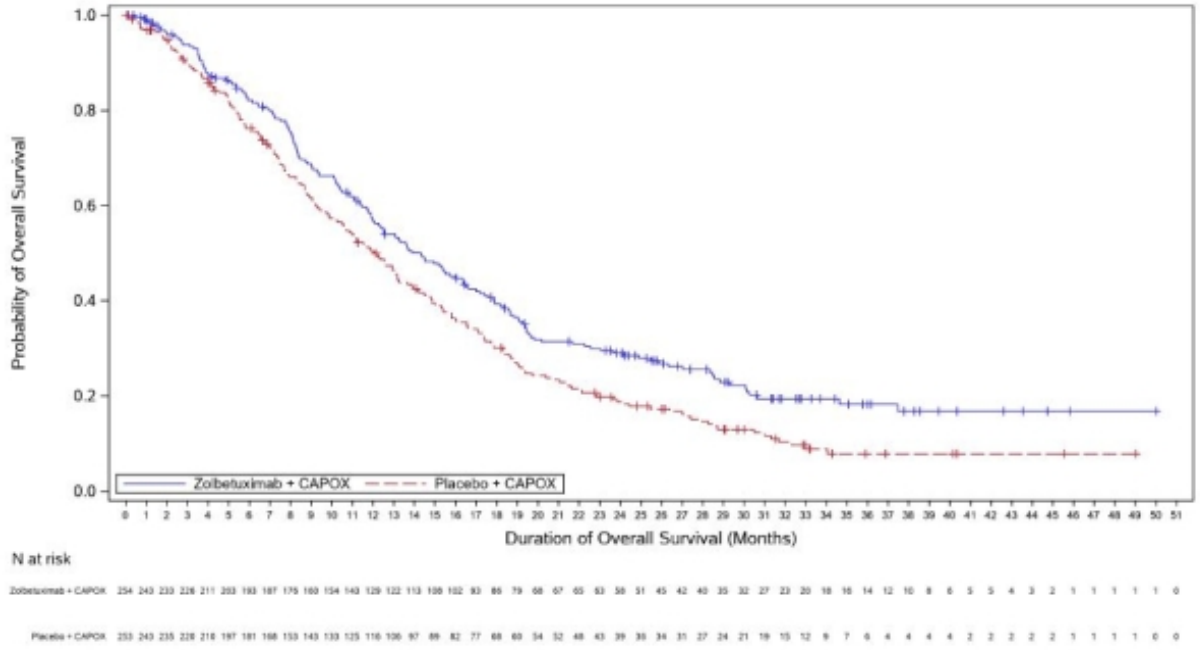


Figure 4. Courbe de Kaplan Meier de la survie globale, GLOW



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/m^2 à 1 000 mg/m^2. Lors d'une administration à 800/600 mg/m^2 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 (Clcr ≥ 60 à < 90 mL/min ; n = 298) à modérée (Clcr ≥ 30 à < 60 mL/min ; n = 109) de la fonction rénale sur la base de la Clcr 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 (Clcr ≥ 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 ≤ LSN et ASAT > LSN, ou BT > 1 à 1,5 × 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 × 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 × 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/m^2 (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/m^2 (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 (≤ 25 °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 (≤ 25 °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 :
  - Flacon de 100 mg : ajouter lentement 5 mL d'EPPI, afin d'obtenir une solution de zolbétuximab à 20 mg/mL
  - 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 téréphtalate 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, 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.
- 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

22/01/2026

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