

**Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição
de Medicamentos Ltda.**

**VYLOY[®]
(zolbetuximabe)**

100 mg

Pó liofilizado para solução injetável



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VYLOY[®]
(zolbetuximabe)

APRESENTAÇÃO

VYLOY 100 mg pó liofilizado para solução injetável.

VYLOY é fornecido sob a forma de frascos-ampolas de dose única contendo um pó liofilizado estéril, livre de conservantes, de cor branca a esbranquiçada, para reconstituição para infusão intravenosa e está disponível em embalagem de um cartucho contendo 1 frasco-ampola.

VIA INTRAVENOSA USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Ingrediente ativo: zolbetuximabe.

Cada frasco-ampola contém uma quantidade extraível de 100 mg de zolbetuximabe após reconstituição para uma concentração final de 20 mg/mL.

Excipientes: arginina, ácido fosfórico, sacarose, polissorbato 80.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VYLOY, em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com adenocarcinoma gástrico ou de junção gastroesofágica (JGE) localmente avançado irresssecável ou metastático, cujos tumores possuem expressão negativa de receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e Claudina (CLDN) 18.2 positiva (definidos como $\geq 75\%$ das células tumorais demonstrando coloração imuno-histoquímica moderada a forte de CLDN18, conforme determinados por um teste validado).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Adenocarcinoma Gástrico ou de JGE

SPOTLIGHT (8951-CL-0301)¹ e GLOW (8951-CL-0302)² Combinados

A segurança e a eficácia de VYLOY em combinação com quimioterapia foram avaliadas em dois estudos de fase 3 multicêntricos, duplo-cegos e randomizados que incluíram 1072 pacientes cujos tumores eram adenocarcinomas gástricos ou de JGE localmente avançados inoperáveis ou metastáticos HER2-negativos e CLDN18.2-positivos. A positividade de CLDN18.2 (definida como $\geq 75\%$ de células tumorais demonstrando coloração de CLDN18 membranosa moderada a forte) foi determinada por imuno-histoquímica em amostras de tecido tumoral gástrico ou de JGE de todos os pacientes com o Ensaio VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx realizado em um laboratório central.

Em cada estudo de fase 3, os pacientes foram randomizados em 1:1 para receberem zolbetuximabe em combinação com quimioterapia (n=537) ou placebo em combinação com quimioterapia (n=535). Zolbetuximabe foi administrado intravenosamente a uma dose inicial única de 800 mg/m² (Dia 1 do ciclo 1) seguida por uma dose de manutenção de 600 mg/m² a cada 3 semanas em combinação com mFOLFOX6 (SPOTLIGHT) ou CAPOX (GLOW).

Os pacientes foram excluídos dos estudos se apresentassem síndrome de atraso do esvaziamento gástrico completo ou parcial, teste positivo para infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (HIV) ou infecção por hepatite B ou C ativa conhecida, doença cardiovascular significativa (p.ex., insuficiência cardíaca congestiva de acordo com a Classe III ou IV da *New York Heart Association*, histórico de arritmias ventriculares significantes, intervalo QTc > 450 ms para homens; >470 ms para mulheres), histórico de metástases no sistema nervoso central ou se receberam quimioterapia sistêmica prévia para adenocarcinoma gástrico ou JGE localmente avançado irressecável ou metastático.

Os pacientes no estudo SPOTLIGHT receberam até 12 tratamentos (4 ciclos) de mFOLFOX6 [oxaliplatina 85 mg/m², ácido folínico (leucovorina ou equivalente local) 400 mg/m², fluorouracil 400 mg/m² administrados em bolus e fluorouracil 2.400 mg/m² administrado como infusão contínua] administrados nos Dias 1, 15 e 29 de um ciclo de 42 dias. Após 12 tratamentos, os pacientes puderam continuar o tratamento com zolbetuximabe, 5-fluorouracil e ácido folínico (leucovorina ou equivalente local) a critério do investigador, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os pacientes no estudo GLOW receberam até 8 tratamentos (8 ciclos) de CAPOX administrados no Dia 1 (oxaliplatina 130 mg/m²) e nos Dias 1 a 14 (capecitabina 1000 mg/m²/duas vezes ao dia) de um ciclo de 21 dias. Após 8 tratamentos de oxaliplatina, os pacientes puderam continuar o tratamento com zolbetuximabe e capecitabina a critério do investigador, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (SLP), avaliada de acordo com o RECIST v1.1 por IRC. Os principais desfechos secundários de eficácia foram a SG e o TTCD. Outros desfechos secundários de eficácia incluíram a taxa de resposta objetiva ORR e a duração da resposta (DOR), avaliadas de acordo com o RECIST v1.1 pelo IRC.

A Tabela 1 resume as características basais da análise primária (SLP final e SG interina) para SPOTLIGHT, GLOW, e SPOTLIGHT/GLOW combinados.

Tabela 1. Características basais no SPOTLIGHT, GLOW e SPOTLIGHT/GLOW combinados (análise primária)

Categoria	SPOTLIGHT		GLOW		SPOTLIGHT/GLOW Combinados	
	VYLOY com mFOLFOX 6 n=283	Placebo com mFOLFOX 6 n=282	VYLOY com CAPOX n=254	Placebo com CAPOX n=253	VYLOY com mFOLFOX 6/ CAPOX n=537	Placebo com mFOLFOX 6/ CAPOX n=535
Idade (em anos)						
Idade mediana (intervalo)	62 (27 a 83)	60 (20 a 86)	61 (22 a 82)	59 (21 a 83)	61 (22 a 83)	60 (20 a 86)
≥ 18 a ≤ 64 (%)	60	62	66	68	63	65
≥ 65 (%)	40	38	34	32	37	35
≥ 75 (%)	7	9	6	6	7	8
Etnia (%)						
Branco	54	53	37	36	46	45
Asiático	37	38	63	64	50	51
Nativo Americano ou Nativo do Alasca	3	3	0	0	2	2
Negro ou Afro-Americano	2	1	0	0	1	0
Outros	4	5	0	0	2	2
Gênero (%)						
Masculino	62	62	63	62	62	62
Feminino	38	38	37	38	38	38
Status de desempenho ECOG						
0 (%)	45	41	43	43	44	42
1 (%)	55	59	57	57	56	58
Dados ausentes (n)	4	4	1	3	5	7
Área da superfície corpórea média (m²), (intervalo)	1,7 (1,2 a 2,4)	1,7 (1,1 a 2,5)	1,7 (1,2 a 2,3)	1,7 (1,1 a 2,3)	1,7 (1,2 a 2,4)	1,7 (1,1 a 2,5)
Tempo mediano desde o diagnóstico (dias), (intervalo)	56 (2 a 3.010)	56 (7 a 5.366)	44 (12 a 2.396)	44 (2 a 6.010)	49 (2 a 3.010)	50 (2 a 6.010)
Condição Médica						
Adenocarcinoma gástrico (%)	77	74	86	83	82	78
Adenocarcinoma de junção gastroesofágica (%)	23	26	14	17	18	22
Localização do tumor						
Distal (%)	39	42	39	38	39	40
Proximal (%)	37	30	35	37	36	34
Desconhecida (%)	24	28	26	25	25	26
Ausente (n)	3	1	0	0	3	1
Tipos de tumor						

Difuso (%)	29	42	34	40	32	41
Intestinal (%)	25	24	14	16	20	20
Outros (%)	18	15	13	11	16	13
Misto (%)	11	5	8	8	10	6
Desconhecido (%)	17	14	30	25	23	20
Ausente (n)	1	4	1	0	2	4

Até as datas de corte de dados para a análise primária, a SG interina combinada com a análise de eficácia de SPOTLIGHT e GLOW, demonstrou que o tratamento com zolbetuximabe em combinação com mFOLFOX6/CAPOX resultou em um benefício na SG com uma redução de 24% no risco de morte em comparação com o placebo em combinação com mFOLFOX6/CAPOX (HR = 0,760, IC 95%: 0,649, 0,890) (ver Tabela 2).

A taxa de SG após 18 meses foi de 44,7% com zolbetuximabe em combinação com mFOLFOX6/CAPOX e de 33,3% com placebo em combinação com mFOLFOX6/CAPOX.

Até as datas de corte de dados, na análise de eficácia combinada do SPOTLIGHT e GLOW, o tratamento com zolbetuximabe em combinação com mFOLFOX6/CAPOX demonstrou um benefício com uma redução de 28% no risco de um paciente apresentar um evento de SLP (conforme avaliado pelo IRC) em comparação com o placebo em combinação com mFOLFOX6/CAPOX (HR = 0,719, IC 95%: 0,611, 0,846) (ver Tabela 2). De modo geral, a SLP mediana foi aproximadamente 0,8 mês mais longa com zolbetuximabe em combinação com mFOLFOX6/CAPOX (8,9 meses, IC 95%: 8,4, 10,4) versus placebo em combinação com mFOLFOX6/CAPOX (8,2 meses, IC 95%: 7,4, 8,3).

Aos 12 meses, a taxa de SLP foi de 42,6% com zolbetuximabe em combinação com mFOLFOX6/CAPOX e de 27,7% com placebo em combinação com mFOLFOX6/CAPOX. Aos 18 meses, o benefício da SLP é mantido com uma taxa de SLP de 27,7% com zolbetuximabe em combinação com mFOLFOX6/CAPOX e de 16,2% com placebo em combinação com mFOLFOX6/CAPOX.

A Tabela 2 e as Figuras 1 a 6 resumem os resultados de eficácia da análise primária para SPOTLIGHT, GLOW, e SPOTLIGHT/GLOW combinados.

Tabela 2. Resultados de eficácia no SPOTLIGHT, GLOW, e SPOTLIGHT/GLOW combinados (análise primária)

	SPOTLIGHT		GLOW		SPOTLIGHT/GLOW Combinados	
	VYLOY com mFOLFOX 6 n=283	Placebo com mFOLFOX 6 n=282	VYLOY com CAPOX n=254	Placebo com CAPOX n=253	VYLOY com mFOLFOX 6 ou CAPOX n=537	Placebo com mFOLFOX 6 ou CAPOX n=535
Desfecho						
Sobrevida global						
Número (%) de pacientes com eventos	149 (52,7)	177 (62,8)	144 (56,7)	174 (68,8)	293 (54,6)	351 (65,6)
Mediana em meses (IC 95%) ^a	18,2 (16,4, 22,9)	15,5 (13,5, 16,5)	14,4 (12,3, 16,5)	12,2 (10,3, 13,7)	16,5 (15,5, 17,9)	13,6 (12,2, 14,9)
Razão de risco (IC 95%) ^{b,c}	0,750 (0,601, 0,936)		0,771 (0,615, 0,965)		0,760 (0,649, 0,890)	
Valor-p unilateral ^{b,d}	0,0053		0,0118		0,0003	
SG aos 12 meses (%) (IC 95%)	67,7 (61,5, 73,1)	60,0 (53,6, 65,7)	57,5 (50,7, 63,8)	50,8 (44,1, 57,1)	62,9 (58,4, 67,1)	55,6 (51,1, 60,0)
SG aos 18 meses (%) (IC 95%)	50,5 (43,5, 57,0)	38,1 (31,5, 44,5)	38,1 (31,0, 45,2)	28,1 (22,0, 34,7)	44,7 (39,7, 49,6)	33,3 (28,8, 38,0)
SG aos 24 meses (%) (IC 95%)	38,8 (31,6, 45,9)	28,4 (22,1, 35,0)	28,9 (21,8, 36,5)	17,4 (11,6, 24,1)	33,9 (28,8, 39,1)	23,4 (19,0, 28,1)
Sobrevida livre de progressão						
Número (%) de pacientes com eventos	146 (51,6)	167 (59,2)	137 (53,9)	172 (68,0)	283 (52,7)	339 (63,4)
Mediana em meses (IC 95%) ^a	10,6 (8,9, 12,5)	8,7 (8,2, 10,3)	8,2 (7,5, 8,8)	6,8 (6,1, 8,1)	8,9 (8,4, 10,4)	8,2 (7,4, 8,3)
Razão de risco (IC 95%) ^{b,c}	0,751 (0,598, 0,942)		0,687 (0,544, 0,866)		0,719 (0,611, 0,846)	
Valor-p unilateral ^{b,d}	0,0066		0,0007		<0,00001	
SLP aos 12 meses (%) (IC 95%)	48,9 (41,9, 55,4)	35,0 (28,5, 41,7)	34,9 (27,8, 42,1)	19,1 (13,5, 25,5)	42,6 (37,6, 47,5)	27,7 (23,2, 32,4)
SLP aos 18 meses (%) (IC 95%)	30,9 (23,8, 38,3)	20,8 (14,5, 28,0)	23,9 (17,1, 31,4)	10,6 (5,7, 17,3)	27,7 (22,7, 33,0)	16,2 (11,9, 21,0)
SLP aos 24 meses (%) (IC 95%)	24,4 (17,4, 32,1)	14,9 (8,8, 22,5)	14,5 (6,2, 26,2)	7,3 (3,0, 14,2)	20,8 (15,4, 26,7)	11,5 (7,4, 16,5)

a. Com base na estimativa de Kaplan-Meier.

- b. Os fatores de estratificação foram região, número de sítios metastáticos, gastrectomia anterior por tecnologia de resposta interativa (TRI) e à inclusão no estudo (SPOTLIGHT/GLOW).
- c. Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox com tratamento, região, número de órgãos com sítios metastáticos, gastrectomia anterior como variáveis explicativas e ID do estudo (SPOTLIGHT/GLOW).
- d. Com base no teste log-rank unilateral.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida global, SPOTLIGHT (análise primária)

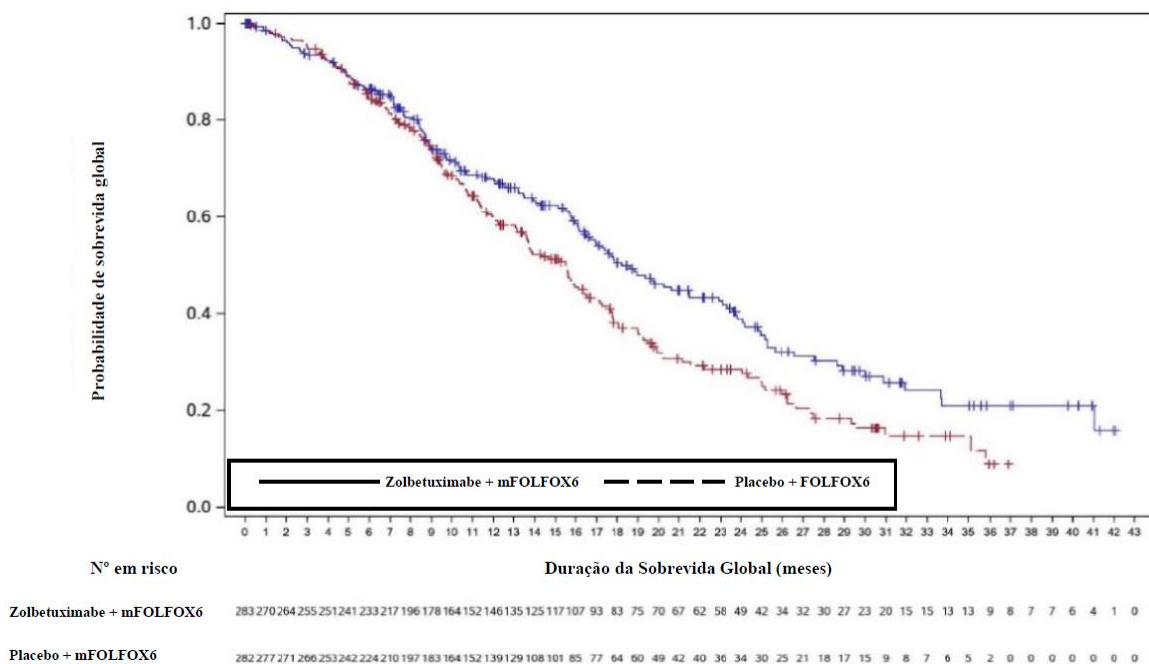


Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida global, GLOW (análise primária)

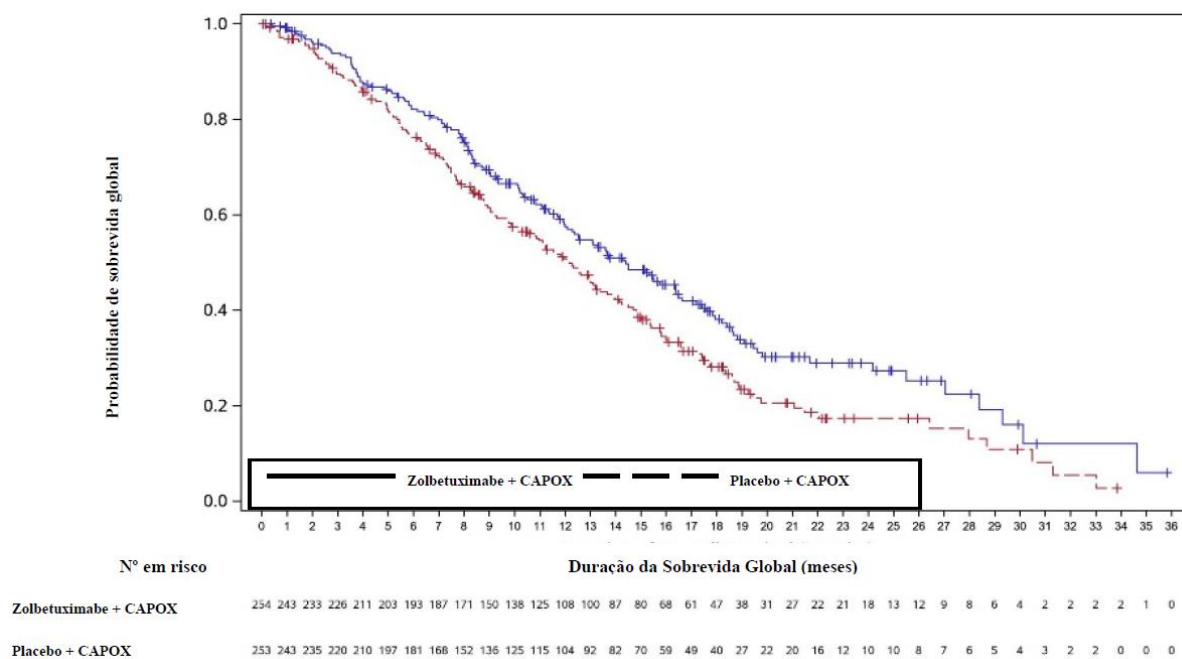


Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida global, SPOTLIGHT e GLOW combinados (análise primária)

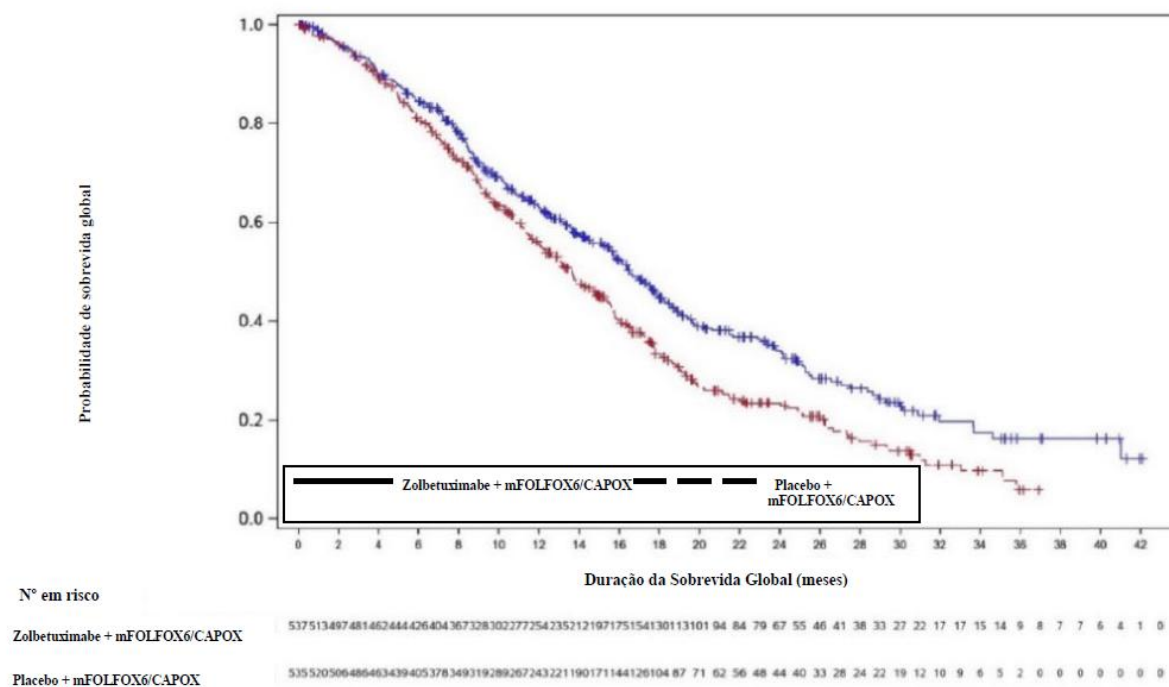


Figura 4. Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão, SPOTLIGHT (análise primária)

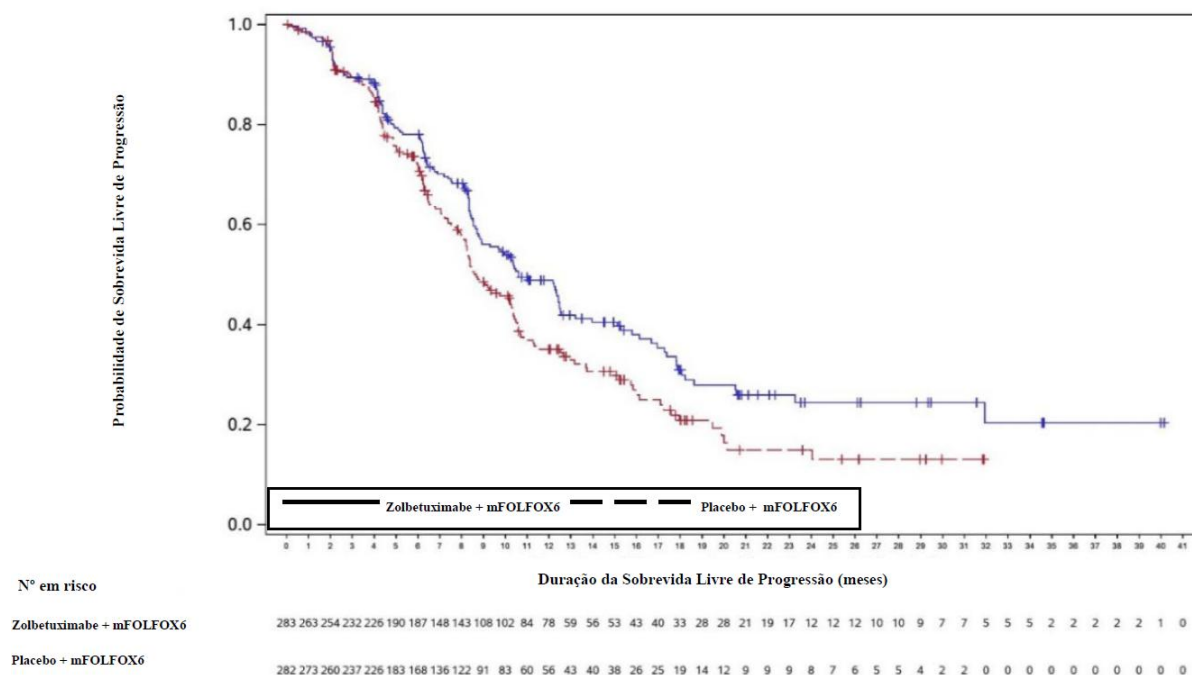


Figura 5. Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão, GLOW (análise primária)

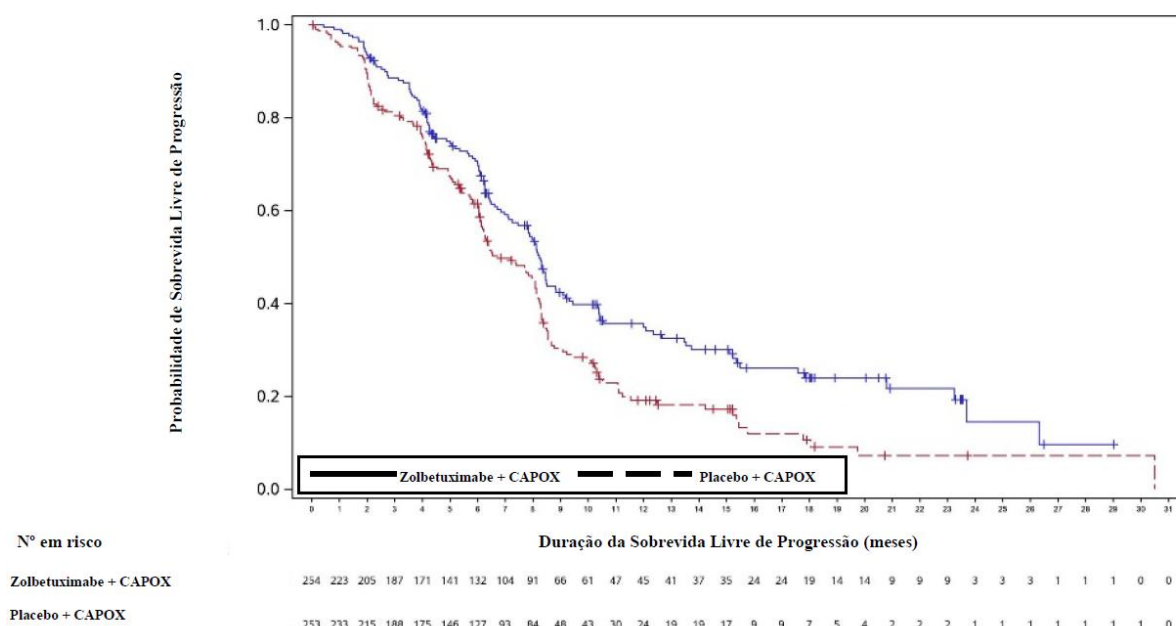
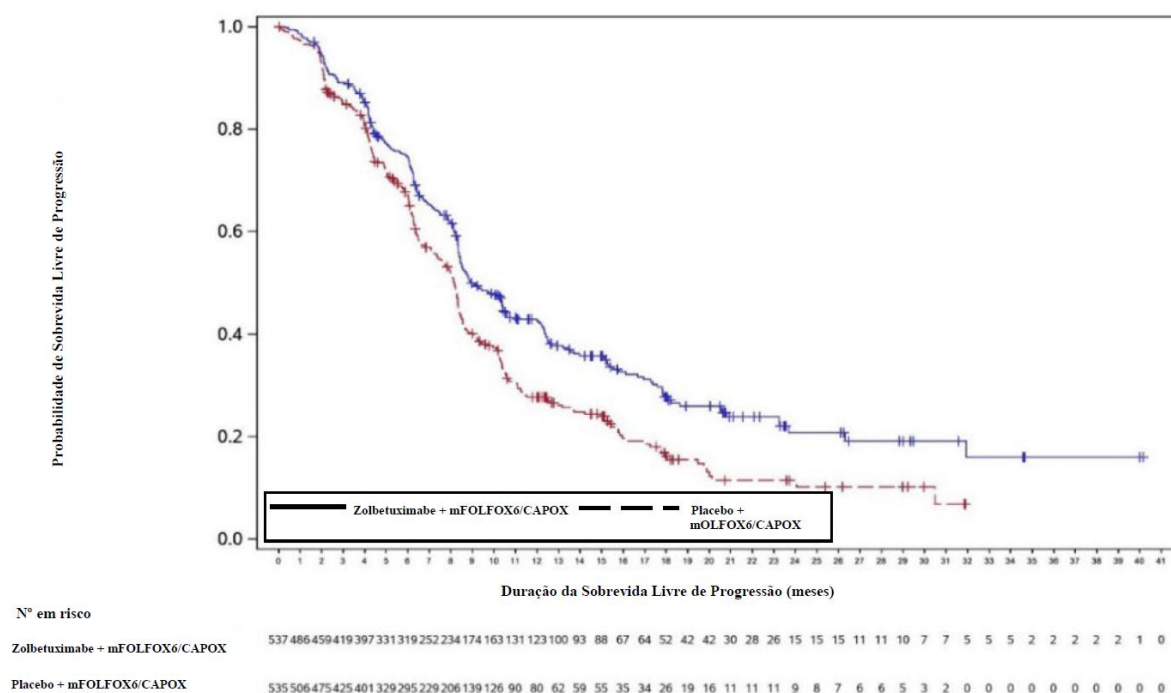


Figura 6. Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão, SPOTLIGHT e GLOW combinados (análise primária)



Na análise de eficácia combinada do SPOTLIGHT e GLOW, os pacientes que receberam zolbetuximabe em conjunto com mFOLFOX6/CAPOX apresentaram uma ORR de 45,3% (243/537) (IC 95%: 41,0, 49,6) em comparação com placebo em combinação com

mFOLFOX6/CAPOX com uma ORR de 44,1% (236/535) (IC 95%: 39,9, 48,4). A DOR mediana de zolbetuximabe em combinação com mFOLFOX6/CAPOX e de placebo em combinação com mFOLFOX6/CAPOX foi de 7,7 meses (IC 95%: 6,3, 8,9) e de 6,5 meses (IC 95%: 6,2, 7,6), respectivamente.

O TTCD foi definido como o intervalo desde a randomização até a primeira deterioração clinicamente significativa confirmada na próxima visita agendada utilizando os escores de PF, OG25-Dor e GHS/QoL conforme medidos pelo EORTC QLQ-C30 e QLQOG25.

Os números de participantes que apresentaram deterioração confirmada e TTCD mediano foram semelhantes no grupo combinado de zolbetuximabe de fase 3 em comparação com o grupo controle combinado de fase 3 para PF (n= 214, mediana= 9,69 *versus* n= 211, mediana= 9,72), OG25-Dor (n= 82, mediana= ainda não atingida [NYR] *versus* n= 94, mediana= 25,82), e GHS/QoL (n= 196, mediana= 10,61 *versus* n= 216, mediana= 9,36) utilizando o limite baseado na literatura.

Os escores total e médio da subescala, com intervalos de confiança sobrepostos para a maioria das visitas, sugerem que os participantes não apresentaram uma deterioração significativa em sua QoL relacionada à saúde ao incluir zolbetuximabe na quimioterapia de primeira linha.

Uma análise final (SLP atualizada e SG final) da população combinada de eficácia dos estudos SPOTLIGHT e GLOW demonstrou uma mediana de SLP (avaliada pelo IRC) de 9,2 meses para o zolbetuximabe em combinação com mFOLFOX6/CAPOX *versus* 8,2 meses para o placebo em combinação com mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,712; IC 95%: 0,610–0,831], e uma mediana de SG de 16,4 meses para o zolbetuximabe em combinação com mFOLFOX6/CAPOX *versus* 13,7 meses para o placebo em combinação com mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,774; IC 95%: 0,672–0,892].

Referências bibliográficas

1. SPOTLIGHT Clinical Study Report, A Phase 3, Global, Multicentre, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus mFOLFOX6 Compared with Placebo Plus mFOLFOX6 as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2 Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma.
2. GLOW Clinical Study Report, A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-droga, outros anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-droga, código ATC: ainda não atribuído.

Mecanismo de Ação

Zolbetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico altamente purificado (IgG1 de camundongo/humano), desenvolvido geneticamente, direcionado à molécula de junção oclusiva CLDN18.2. Dados não-clínicos sugerem que zolbetuximabe se liga seletivamente às linhagens celulares transfectadas com CLDN18.2 ou àquelas que expressam a CLDN18.2 de forma endógena. Zolbetuximabe causa a morte das células CLDN18.2-positivas via citotoxicidade celular dependente de anticorpo (CCDA) e citotoxicidade dependente de complemento (CDC). Os medicamentos citotóxicos demonstraram aumentar a expressão da CLDN18.2 nas células cancerígenas humanas e melhorar as atividades de CCDA e CDC induzidas pelo zolbetuximabe. Em modelos tumorais de camundongos, zolbetuximabe demonstrou um efeito antitumoral nos tumores que expressam a CLDN18.2 injetado subcutaneamente, e uma combinação de zolbetuximabe com quimioterapia demonstrou um efeito mais potente que zolbetuximabe ou quimioterapia isoladamente.

Efeitos farmacológicos

Com base nas análises da eficácia e segurança da resposta à exposição em pacientes com adenocarcinoma gástrico ou de JGE localmente avançado inoperável ou metastático HER2-negativo cujos tumores são CLDN18.2-positivos, não há nenhuma diferença clinicamente significativa prevista na eficácia ou segurança entre as doses de zolbetuximabe de 800/400 mg/m² a cada 2 semanas e de 800/600 mg/m² a cada 3 semanas. Doses de zolbetuximabe de 800/600 mg/m² a cada 3 semanas foram avaliadas em estudos clínicos, enquanto as doses de 800/400 mg/m² a cada 2 semanas foram avaliadas por meio de modelagem e simulação.

Concentração-Intervalo QTc

Na dosagem recomendada, zolbetuximabe não apresentou nenhum efeito clinicamente significativo no prolongamento do QTc.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração intravenosa, zolbetuximabe exibiu farmacocinética proporcional à dose nas doses entre 33 mg/m² e 1.000 mg/m². Quando administrado na dose de 800/600 mg/m² a cada 3 semanas, o estado estacionário foi alcançado em 24 semanas, com valores médios (SD) de C_{max} e AUC_{tau} de 453 (82) µg/mL e 4125 (1169) dia•µg/mL, respectivamente, com base em uma análise farmacocinética populacional. Quando administrado na dose de 800/400 mg/m² a cada 2 semanas, espera-se que o estado estacionário seja alcançado em 22 semanas, com valores médios (SD) de C_{max} e AUC_{tau} de 359 (68) µg/mL e 2758 (779) dia•µg/mL, respectivamente, com base em uma análise farmacocinética populacional.

Distribuição

O volume de distribuição médio em estado estacionário previsto de zolbetuximabe foi de 5,5 L.

Metabolismo

Espera-se que zolbetuximabe seja catabolizado em pequenos peptídeos e aminoácidos.

Eliminação

A eliminação (CL) do zolbetuximabe diminuiu ao longo do tempo, com uma redução máxima de 57,6% em relação aos valores basais, resultando em uma depuração média em estado de equilíbrio (CL_{ss}) de 0,0117 L/h na população. A meia-vida do zolbetuximabe variou de 7,6 a 15,2 dias durante o tratamento.

Populações especiais

Idosos

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

Comprometimento hepático

Com base na análise farmacocinética da população utilizando os dados dos estudos clínicos em pacientes com adenocarcinoma gástrico ou de JGE, nenhuma diferença clinicamente significativa na farmacocinética de zolbetuximabe foi identificada nos pacientes com comprometimento hepático leve, conforme medido pela bilirrubina total (TB) e aspartato aminotransferase (AST) ($TB \leq$ limite superior da normalidade (ULN) e $AST > ULN$, ou $TB > 1$ a $1,5 \times ULN$ e qualquer AST; $n=108$). Zolbetuximabe foi avaliado somente em um número limitado de pacientes com comprometimento hepático moderado ($TB > 1,5$ a $3 \times ULN$ e qualquer AST; $n=4$) e não foi avaliado em pacientes com comprometimento hepático grave ($TB > 3$ a $10 \times ULN$ e qualquer AST).

Comprometimento renal

Com base na análise farmacocinética da população utilizando os dados dos estudos clínicos em pacientes com adenocarcinoma gástrico ou de JGE, nenhuma diferença clinicamente significativa na farmacocinética de zolbetuximabe foi identificada nos pacientes com comprometimento renal leve [depuração da creatinina ($CrCL$) ≥ 60 a <90 mL/min; $n=298$] a moderado ($CrCL \geq 30$ a <60 mL/min; $n=109$) com base na $CrCL$ estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault (C-G). Zolbetuximabe foi avaliado somente em um número limitado de pacientes com comprometimento renal grave ($CrCL \geq 15$ a <30 mL/min; $n=1$).

Sexo/Raça:

Com base na análise farmacocinética da população, nenhuma diferença clinicamente significativa na farmacocinética de zolbetuximabe foi identificada de acordo com o sexo [62,3% homens, 37,7% mulheres] ou etnia [50,1% caucasianos, 42,2% asiáticos, 4,2% desconhecidos, 2,7% outros, e 0,8% negros].

Estudos de Interação Medicamentosa

Zolbetuximabe não é um modulador de citocina e não há nenhum efeito conhecido do seu mecanismo de ação no citocromo P450 ou nos transportadores de medicamento; portanto, nenhum estudo de interação medicamentosa ou estudo de transportador *in vitro* ou *in vivo* foi conduzido.

Com base em um estudo de fase 2, a coadministração de zolbetuximabe com mFOLFOX6 não demonstrou nenhuma alteração clinicamente significativa na exposição ao medicamento de zolbetuximabe, oxaliplatina, ou 5-fluorouracil (5-FU). Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário para zolbetuximabe e mFOLFOX6 quando utilizados em combinação.

Esse achado também deve ser aplicável ao CAPOX, que contém oxaliplatina e capecitabina (um pró-fármaco de 5-FU), portanto, nenhum ajuste de dose é necessário para zolbetuximabe e CAPOX quando utilizados em combinação.

Imunogenicidade

Em um período de tratamento de aproximadamente 30 meses de 2 estudos clínicos de zolbetuximabe 800/600 mg/m² a cada 3 semanas em combinação com mFOLFOX6/CAPOX em pacientes com adenocarcinoma gástrico ou de JGE localmente avançado inoperável ou metastático HER2-negativo cujos tumores são CLDN18.2-positivos, a incidência de formação de anticorpos antizolbetuximabe emergente do tratamento foi de 9,5% [46 do total de 485 pacientes tratados com zolbetuximabe que foram testados para anticorpos antidroga (ADAs)].

Devido à baixa ocorrência de ADAs, o efeito desses anticorpos na farmacocinética, segurança e/ou eficácia de zolbetuximabe é desconhecido.

Dados de segurança pré-clínicos

Nenhum estudo em animais foi realizado para avaliar a carcinogenicidade ou mutagenicidade. Zolbetuximabe é um anticorpo indicado para tratar pacientes com câncer avançado e não deve interagir com o DNA.

A farmacologia de segurança e a toxicidade de zolbetuximabe foram avaliadas em camundongos e macacos cynomolgus. Zolbetuximabe foi administrado em camundongos nas doses de 0, 100, 200 e 300 mg/kg/semana (até 8,6 vezes a dose humana recomendada de 600 mg/m², com base na AUC) por 13 semanas. Zolbetuximabe foi administrado em macacos cynomolgus nas doses de 0, 10, 30 e 100 mg/kg/semana (até 7,5 vezes a dose humana recomendada de 600 mg/m², com base na AUC) por 4 semanas. Nenhuma toxicidade ou efeito adverso relacionado a zolbetuximabe foi observado nos sistemas cardiovascular, respiratório ou nervoso central.

Em um estudo de toxicidade no desenvolvimento embrionário, no qual zolbetuximabe foi administrado em camundongos prenhes durante o período de organogênese em doses de até 300 mg/kg (até aproximadamente 1,8 vez a dose humana recomendada de 600 mg/m², com base na AUC), zolbetuximabe cruzou a barreira placentária. A concentração resultante de zolbetuximabe no soro fetal no Dia 18 da gestação foi maior que no soro materno no Dia 16 da gestação. A concentração elevada de zolbetuximabe no soro fetal não resultou em nenhuma anormalidade fetal externa ou visceral (malformações ou variações).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na seção COMPOSIÇÃO.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade nos pacientes tratados com VYLOY em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina durante os estudos clínicos foram caracterizadas por reações anafiláticas ou hipersensibilidade ao medicamento (ver seção 9).

Aconselha-se que o histórico médico dos pacientes seja levado em consideração em relação a eventos anteriores de hipersensibilidade ou intolerância a medicamentos quimioterápicos contendo fluoropirimidina e platina.

Monitore os pacientes durante e após a infusão com zolbetuximabe (por no mínimo 2 horas ou mais, se clinicamente indicado) quanto a reações de hipersensibilidade com sintomas e sinais que sejam altamente indicativos de anafilaxia (ex. urticária, tosse persistente, chiado e fechamento da garganta/alteração na voz).

Se ocorrer uma reação anafilática, a administração de zolbetuximabe deve ser descontinuada imediata e permanentemente, e a terapia médica apropriada deve ser administrada.

Para qualquer reação de hipersensibilidade de Grau 3 ou 4 ou reação de hipersensibilidade com características de anafilaxia, a administração de zolbetuximabe deve ser descontinuada imediata e permanentemente, e a terapia médica apropriada deve ser instituída com base no tipo de reação.

Para qualquer reação de hipersensibilidade de Grau 2, interrompa a infusão de zolbetuximabe até Grau ≤ 1 , em seguida retome a infusão em uma taxa reduzida para a infusão restante. Pré-medique o paciente com anti-histamínicos para a próxima infusão, administre de acordo com as taxas de infusão da Tabela 5, e monitore atentamente o paciente quanto a sintomas e sinais de uma reação de hipersensibilidade. A taxa de infusão pode ser aumentada gradativamente, conforme tolerância (ver seção 8).

Reação relacionada à infusão

Reação relacionada à infusão (RRI) ocorreu durante os estudos clínicos com VYLOY em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina (ver seção 9).

Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de reação relacionada à infusão, incluindo náusea, vômito, dor abdominal, hipersecreção salivar, pirexia, desconforto torácico, calafrios, dor nas costas, tosse e hipertensão. Esses sinais e sintomas geralmente são reversíveis com a interrupção da infusão.

Para RRIs de Grau 3 ou 4, a administração de zolbetuximabe deve ser descontinuada imediata e permanentemente, e terapia médica apropriada deve ser instituída.

Para RRIs de Grau 2, interrompa a infusão de zolbetuximabe até Grau ≤ 1 , em seguida retome a infusão em uma taxa reduzida para a infusão restante. Pré-medique o paciente com anti-histamínicos para a próxima infusão, administre de acordo com as taxas de infusão da Tabela 5, e monitore atentamente o paciente quanto a sintomas e sinais de uma RRI. A taxa de infusão pode ser aumentada gradativamente, conforme tolerância (ver seção 8).

Náusea e Vômito

Durante os estudos clínicos, náuseas e vômitos foram as reações adversas gastrointestinais mais frequentemente observadas no tratamento com VYLOY em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina (ver seção 9).

Náuseas e vômitos ocorreram com maior frequência durante o primeiro ciclo de tratamento, mas diminuíram em incidência com os ciclos subsequentes de tratamento.

Para evitar náuseas e vômitos, o pré-tratamento com uma combinação de antieméticos é recomendado antes de cada infusão de zolbetuximabe (ver seção 8).

Durante e após a infusão, os pacientes devem ser monitorados e tratados utilizando o padrão de tratamento, incluindo antieméticos ou reposição de fluidos, conforme clinicamente indicado.

Para vômitos de Grau 4, descontinuar permanentemente o tratamento com zolbetuximabe.

Para náuseas ou vômitos de Grau 2 ou 3, interrompa a infusão de zolbetuximabe até Grau ≤ 1 , em seguida retome-a em uma taxa reduzida para a infusão restante. Para a próxima infusão, administre de acordo com as taxas de infusão da Tabela 5, e monitore atentamente o paciente

quanto a sintomas e sinais de náusea ou vômito. A taxa de infusão pode ser aumentada gradativamente, conforme tolerância (ver seção 8).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos com zolbetuximabe e os efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Gravidez

Gravidez – Categoria B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não há dados sobre o uso de zolbetuximabe em gestantes. Nenhum evento adverso foi observado em um estudo reprodutivo e de desenvolvimento em animais com administração intravenosa de zolbetuximabe em camundongos prenhes durante a organogênese. Com base na AUC, as doses administradas nesse estudo foram até aproximadamente 1,8 vez mais altas que a exposição humana na dose terapêutica recomendada de 600 mg/m² (ver seção 3). VYLOY deve ser administrado em uma gestante somente se o benefício superar o possível risco.

Lactação

Não existem dados sobre a presença de zolbetuximabe no leite humano, sobre os efeitos na criança amamentada, ou os efeitos na produção de leite. Visto que muitos medicamentos, incluindo anticorpos, são excretados no leite humano, e devido ao potencial de reações adversas graves em uma criança amamentada, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com VYLOY.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Estudos de fertilidade não foram realizados com zolbetuximabe.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo com transportador ou estudo de interação medicamentosa *in vitro* ou *in vivo* foi conduzido (ver seção 3).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O frasco-ampola de vidro de 20 mL transparente, fechado e liofilizado deve ser armazenado entre 2°C e 8°C.

Frasco-ampola fechado

O prazo de validade do frasco-ampola fechado é de até 48 meses.

Frasco-ampola reconstituído

Os frascos-ampolas reconstituídos podem ser armazenados em temperatura ambiente por até 5 horas. Não congelar. Não expor à luz solar direta. Descartar os frascos-ampolas não utilizados com a solução reconstituída após o período de armazenamento recomendado.

Bolsa de infusão preparada

A bolsa de infusão preparada deve ser administrada imediatamente. Caso não seja administrada imediatamente, a bolsa de infusão preparada deve ser armazenada:

- sob refrigeração entre 2°C e 8°C por no máximo 24 horas, incluindo o período de infusão desde o fim da preparação da bolsa de infusão. Não congelar.
- em temperatura ambiente por no máximo 6 horas, incluindo o período de infusão desde quando a bolsa de infusão preparada foi retirada do refrigerador. Não expor à luz solar direta.

Descartar as bolsas de infusão preparadas não utilizadas após o período de armazenamento recomendado.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções para preparação e administração

Reconstituição no frasco-ampola de dose única

1. Siga os procedimentos para o manuseio e descarte adequado dos medicamentos oncológicos.
2. Utilize uma técnica asséptica apropriada para a reconstituição e preparação das soluções de dosagem.
3. Calcule a dose recomendada com base na área da superfície corporal do paciente para determinar o número de frascos-ampolas necessários.
4. Reconstitua o frasco-ampola adicionando lentamente 5,0 mL de Água Estéril para Injeção (AEPI). Se possível, direcione o fluxo da AEPI ao longo das paredes do frasco-ampola, e não diretamente no pó liofilizado. A solução reconstituída contém 20 mg/mL de zolbetuximabe.

5. Misture lentamente cada frasco-ampola até o conteúdo estar completamente dissolvido. Deixe o(s) frasco(s)-ampola(s) reconstituído(s) estabilizar(em). Inspeção visualmente a solução até que as bolhas se desfaçam. Não agite o frasco-ampola.
6. Inspeção visualmente a solução quanto à presença de material particulado e descoloração. A solução reconstituída deve estar transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela, e livre de partículas visíveis. Descarte os frascos-ampolas que apresentarem partículas visíveis ou descoloração.
7. Com base na quantidade de doses calculada, a solução reconstituída do(s) frasco(s)-ampola(s) deve ser adicionada na bolsa de infusão imediatamente. Este produto não contém conservantes. Caso não sejam utilizados imediatamente, consulte a seção 7 para obter as instruções para armazenar os frascos-ampolas reconstituídos.

Diluição na bolsa de infusão

8. Extraia a quantidade da dose calculada da solução reconstituída do(s) frasco(s)-ampola(s) e transfira-a para uma bolsa de infusão.
9. Dilua zolbetuximabe com Injeção de Cloreto de Sódio a 0,9%. O tamanho da bolsa de infusão deve permitir que uma quantidade suficiente de diluente atinja uma concentração final de 2 mg/mL de zolbetuximabe.

A solução da dosagem diluída de zolbetuximabe é compatível com bolsas de infusão intravenosa compostas por polietileno (PE), polipropileno (PP), cloreto de polivinila (PVC) com plastificante [Di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) ou Trioctil trimelitato (TOTM)], copolímero de etileno propileno, copolímero de etileno acetato de vinila (EVA), PP e copolímero de estireno-etileno-butileno-estireno, ou vidro (frasco para uso na administração), e tubo de infusão composto por PE, PVC com plastificante [DEHP, TOTM ou Di(2-etilhexil) tereftalato], polibutadieno (PB), ou PP modificado por elastômero com membranas de filtro *in-line* (tamanho do poro de 0,2 µm) composta por polietersulfona ou polisulfona.

10. Misture a solução diluída por inversão lenta. Não agite a bolsa.
11. Inspeção visualmente a bolsa de infusão quanto à presença de material particulado antes do uso. A solução diluída deve estar livre de partículas visíveis. Não use a bolsa de infusão se houver material particulado.
12. Descarte toda a porção não utilizada restante nos frascos-ampolas de dose única.

Administração

13. Não coadministre outros medicamentos através da mesma linha de infusão.
14. Administre imediatamente a infusão ao longo de no mínimo 2 horas através de uma linha intravenosa. Não administre como um push ou bolus IV.

Não se observou nenhuma incompatibilidade com um dispositivo de transferência de sistema fechado composto por PP, PE, aço inoxidável, silicone (borracha/petróleo/resina), poliisopreno, PVC ou com plastificante [TOTM], copolímero de acrilonitrila-butadieno-estireno (ABS), copolímero de metacrilato de metila-ABS, elastômero termoplástico,

politetrafluoroetileno, policarbonato, polietersulfona, copolímero acrílico, tereftalato de polibutileno, PB, ou copolímero de EVA.

Não se observou nenhuma incompatibilidade com dispositivo central composto por borracha de silicone, liga de titânio ou PVC com plastificante [TOTM].

15. O uso dos filtros *in-line* (tamanho do poro de 0,2 µm com os materiais listados acima) é recomendado durante a administração.

16. Caso não seja administrada imediatamente, consulte a seção 7 para obter as instruções para armazenar a bolsa de infusão preparada.

Descarte

Qualquer produto medicinal não usado ou material residual deve ser descartado de acordo com os requerimentos locais.

Posologia

Seleção do Paciente

Selecione os pacientes com adenocarcinoma gástrico ou de JGE localmente avançado inoperável ou metastático HER2-negativo cujos tumores são CLDN18.2-positivos (definidos como $\geq 75\%$ das células tumorais demonstrando coloração imuno-histoquímica de CLDN18 membranosa moderada a forte) conforme determinados por um teste validado, para o tratamento com VYLOY em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina (ver seção 2).

Antes da Administração

Se um paciente estiver apresentando náusea e/ou vômito antes da administração de VYLOY, os sintomas devem ser resolvidos para Grau ≤ 1 antes de administrar a primeira infusão.

Pré-tratamento Recomendado

Antes de cada infusão de VYLOY, pré-medique os pacientes com uma combinação de antieméticos (p.ex., bloqueadores do receptor NK-1 e/ou bloqueadores do receptor 5-HT₃, bem com outros medicamentos, conforme indicado), para a prevenção de náusea e vômito (ver seção 5).

Dose Recomendada

Tabela 3. Dosagem Recomendada de VYLOY Baseada na Área de Superfície Corporal

Dose inicial única	Doses de Manutenção	Duração da Terapia
800 mg/m ² por via intravenosa, Ciclo 1, Dia 1 ^a	600 mg/m ² por via intravenosa a cada 3 semanas ou 400 mg/m ² por via intravenosa a cada 2 semanas	Até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
Administrar VYLOY em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina (ver seção 2). ^b	Administrar VYLOY em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina (ver seção 2). ^b	

- a. A duração do ciclo de VYLOY é determinada com base no respectivo *backbone* de quimioterapia [ver seção 2].
- b. Consulte as informações para prescrição da quimioterapia contendo fluoropirimidina ou platina relacionadas às informações da dosagem da quimioterapia.

Modificações de dose

Nenhuma redução da dose de VYLOY é recomendada. As reações adversas de VYLOY são tratadas por meio da redução da taxa de infusão, interrupção e/ou descontinuação da infusão, conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Modificações de Dose de VYLOY

Reação Adversa	Gravidade ^a	Modificação de Dose
Reações de hipersensibilidade (ver seção 5)	Reação anafilática, Anafilaxia suspeita, Grau 3 ou 4	Interromper imediatamente a infusão e descontinuar permanentemente.
	Grau 2	- Interromper a infusão até um Grau ≤ 1, em seguida retomar em uma taxa reduzida para a infusão restante. - Para a próxima infusão, pré-medicação e administrar de acordo com as taxas de infusão da Tabela 5.
Reação relacionada à infusão (ver seção 5)	Grau 3 ou 4	Interromper imediatamente a infusão e descontinuar permanentemente.
	Grau 2	- Interromper a infusão até um Grau ≤ 1, em seguida retomar em uma taxa reduzida para a infusão restante. - Para a próxima infusão, pré-medicação e administrar de acordo com as taxas de infusão da Tabela 5.

Reação Adversa	Gravidade ^a	Modificação de Dose
Náusea (ver seção 5)	Grau 2 ou 3	- Interromper a infusão até um Grau ≤ 1, em seguida retomar em uma taxa reduzida para a infusão restante. - Para a próxima infusão, administrar de acordo com as taxas de infusão da Tabela 5.
Vômito (ver seção 5)	Grau 4	Descontinuar permanentemente.
	Grau 2 ou 3	- Interromper a infusão até um Grau ≤ 1, em seguida retomar em uma taxa reduzida para a infusão restante. - Para a próxima infusão, administrar de acordo com as taxas de infusão da Tabela 5.

- a. A toxicidade foi classificada de acordo com os Critérios de Terminologia Comum de Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer Versão 5.0 (NCI-CTCAE v5.0), nos quais o Grau 1 é leve, o Grau 2 é moderada, o Grau 3 é grave e o Grau 4 é de risco à vida.

Populações especiais

Idosos

Nenhum ajuste na dose é necessário em pacientes ≥ 65 anos de idade (ver seção 3).

População pediátrica

A segurança e eficácia de zolbetuximabe na população pediátrica não foram estabelecidas.

Comprometimento renal

Nenhum ajuste na dose é necessário em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado (ver seção 3). Zolbetuximabe foi avaliado somente em um número limitado de pacientes com comprometimento renal grave.

Comprometimento hepático

Nenhum ajuste na dose é necessário em pacientes com comprometimento hepático leve (ver seção 3). Zolbetuximabe foi avaliado somente em um número limitado de pacientes com comprometimento hepático moderado e não foi avaliado em pacientes com comprometimento hepático grave.

Método de administração

VYLOY foi formulado para uso intravenoso. A dose recomendada é administrada por infusão intravenosa ao longo de no mínimo 2 horas. VYLOY não deve ser administrado como uma injeção intravenosa em push ou bolus.

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

Para ajudar a minimizar as possíveis reações adversas, recomenda-se que cada infusão seja iniciada em uma taxa mais lenta que a taxa calculada inicialmente para toda a infusão, e seja aumentada gradativamente, conforme tolerada, durante o curso da infusão (ver Tabela 5).

Se o período de infusão exceder o período de armazenamento recomendado em temperatura ambiente (6 horas desde o fim da preparação da solução da infusão), a bolsa de infusão deve ser descartada e uma nova bolsa de infusão deve ser preparada para continuar a infusão (ver seção 7 para obter os períodos de armazenamento recomendados).

Tabela 5. Taxas de Infusão Recomendadas para Cada Infusão de VYLOY

Dose de VYLOY		Taxa de Infusão	
		Primeiros 30-60 minutos	Tempo restante de infusão ^b
Dose inicial única (Ciclo 1, Dia 1) ^a	800 mg/m ²	100 mg/m ² /h	200-400 mg/m ² /h
Doses de Manutenção	600 mg/m ² a cada 3 semanas	75 mg/m ² /h	150-300 mg/m ² /h
	ou 400 mg/m ² a cada 2 semanas	ou 50 mg/m ² /h	ou 100-200 mg/m ² /h

- A duração do ciclo de VYLOY é determinada com base no respectivo *backbone* de quimioterapia [ver seção 2].
- Na ausência de reações adversas após 30-60 minutos, a taxa de infusão pode ser aumentada conforme tolerada.

Para obter as instruções para reconstituição e diluição do produto medicinal antes da administração, consulte as **Instruções para preparação e administração** nesta seção.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de VYLOY foi avaliada na população integrada de segurança de dois estudos de fase 2 (FAST, ILUSTRO) e dois estudos de fase 3 (SPOTLIGHT, GLOW) em 631 pacientes que receberam pelo menos uma dose de zolbetuximabe 800 mg/m² como uma dose inicial única seguida de doses de manutenção de 600 mg/m² a cada 3 semanas em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina. A duração mediana da exposição a zolbetuximabe foi de 174 dias (intervalo: 1 a 1.791 dias).

Reações adversas graves ocorreram em 45% dos pacientes tratados com zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina. As reações adversas graves mais comuns ($\geq 2\%$) foram vômito (6,8%) e náusea (4,9%).

Trinta e sete por cento dos pacientes tratados com zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina descontinuaram permanentemente o tratamento com qualquer medicamento devido aos eventos adversos; as reações adversas mais comuns ($\geq 2\%$) que levaram à descontinuação foram vômito (5,4%) e náusea (4,3%).

Os eventos adversos que levaram à interrupção da dose de qualquer medicamento no regime de tratamento com zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina ocorreram em 73,4% dos pacientes; as reações adversas mais comuns ($\geq 2\%$) que levaram à interrupção da dose foram vômito (29,3%) e náusea (28,4%) e apetite diminuído (3,6%).

As reações adversas mais comuns ($\geq 2\%$) que levaram à redução da velocidade de infusão de qualquer medicamento no regime de tratamento de zolbetuximabe em combinação com a quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina foram náusea (9,7%) e vômito (7,8%).

Resumo tabulado de reações adversas

As reações adversas que foram observadas estão listadas nesta seção por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte maneira: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não é possível estimar a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 6. Reações Adversas

Classe do Sistema de Órgãos	Termo Preferido ^a	Resumo de Segurança Integrado ^{a,b}			
		VYLOY			
		com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina			
		n = 631			
		Qualquer grau		Grau ≥ 3	
		n (%)	Categoria de Frequência	n (%)	Categoria de Frequência
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade ao medicamento	10 (1,6)	Comum	1 (0,2)	Pouco comum
	Reação anafilática	3 (0,5)	Pouco comum	3 (0,5)	Pouco comum
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Hipoalbuminemia	108 (17,1)	Muito comum	20 (3,2)	Comum
	Perda de apetite	265 (42)	Muito comum	35 (5,5)	Comum
Distúrbios gastrointestinais	Vômito	422 (66,9)	Muito comum	86 (13,6)	Muito comum
	Náusea	487 (77,2)	Muito comum	73 (11,6)	Muito comum
	Hipersecreção das glândulas salivares	24 (3,8)	Comum	0	-
	Gastrite ^c	5 (0,8)	Desconhecida ^d	0	Desconhecida ^d
	Gastroenteropatia perdedora de proteínas ^c	0	Desconhecida ^d	0	Desconhecida ^d
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Edema periférico	88 (13,9)	Muito comum	3 (0,5)	Pouco comum

Classe do Sistema de Órgãos	Termo Preferido ^a	Resumo de Segurança Integrado ^{a,b}			
		VYLOY com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina n = 631			
		Qualquer grau		Grau ≥ 3	
		n (%)	Categoria de Frequência	n (%)	Categoria de Frequência
Lesões, envenenamentos /intoxicações e complicações de procedimentos	Reação relacionada à infusão	20 (3,2)	Comum	3 (0,5)	Pouco comum

- Termos preferidos no MedDRA (v25.0).
- Frequência de reações adversas durante os estudos clínicos de zolbetuximabe (cortes de dados dos estudos FAST, ILUSTRO, SPOTLIGHT, GLOW: 31 de janeiro de 2019, 03 de maio de 2021, 08 de setembro de 2023 e 12 de janeiro de 2024, respectivamente).
- A maioria dos casos provenientes da experiência pós-comercialização foi relatada no Japão.
- Reações adversas com frequência desconhecida foram identificadas durante o uso pós-aprovação de zolbetuximabe. Como essas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência de forma confiável.

Reações Adversas Seleccionadas

Reações de hipersensibilidade

Na análise de segurança integrada, todos os graus de reação anafilática ou hipersensibilidade ao medicamento, ocorreram com menor frequência no braço de zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina [0,5% (3/631), 1,6% (10/631)] em comparação com o braço placebo em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina [0,8% (5/611), 1,6% (10/611)].

Reação anafilática grave (Grau 3) ou de hipersensibilidade ao medicamento ocorreu com frequência semelhante no braço de zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina [0,5% (3/631), 0,2% (1/631)] em comparação com o braço placebo em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina [0,3% (2/611), 0,2% (1/611)]. O tempo mediano para o início da reação anafilática ou da hipersensibilidade no braço de zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina foi de 22 dias ou 113 dias, respectivamente.

Três pacientes (0,5%) tratados com zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina descontinuaram permanentemente o tratamento com qualquer medicamento do regime terapêutico devido a reação anafilática. Seis pacientes (1,0%) apresentaram hipersensibilidade medicamentosa que levou à interrupção da dose de qualquer medicamento do regime terapêutico em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina.

Um paciente (0,2%) apresentou hipersensibilidade medicamentosa que levou à redução da taxa de infusão de qualquer medicamento do regime terapêutico com zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina.

Reação relacionada à infusão

Na análise de segurança integrada, ocorreu RRI de todos os graus no braço de zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina em 3,2% (20/631) em comparação ao braço placebo em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina em 1,1% (7/611). RRI grave (Grau 3) ocorreu mais frequentemente no braço de zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina [0,5% (3/631)] em comparação ao braço placebo em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina [0% (0/611)]. O tempo mediano até ao início da reação relacionada à infusão de zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina foi de 22 dias.

No braço de tratamento com zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, uma reação relacionada à infusão (RRI) levou à descontinuação permanente do tratamento com qualquer medicamento do regime terapêutico em 4 pacientes (0,6%) e à interrupção da dose de qualquer medicamento do regime em 10 pacientes (1,6%). Dois pacientes (0,3%) apresentaram uma RRI que levou à redução da taxa de infusão de qualquer medicamento do regime terapêutico com zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina.

Náusea e vômito

Na análise de segurança integrada, náusea ou vômito de todos os graus ocorreram mais frequentemente no braço de zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina [77,2% (487/631), 66,9% (422/631)] em comparação ao braço placebo em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina [58,9% (360/611), 36,8% (225/611)].

Náusea e vômito graves (Grau 3) nos braços de zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina e de placebo em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina ocorreram nas seguintes frequências: náusea (11,6%; 73/631 e 4,7%; 29/611) ou vômito (13,6%; 86/631 e 4,7%; 29/611). O tempo mediano até o início de náusea ou vômito com zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina foi de 1 dia ou 1 dia, respectivamente.

No braço de tratamento com zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, a náusea levou à descontinuação permanente do tratamento com qualquer medicamento do regime terapêutico em 27 pacientes (4,3%) e à interrupção da dose de qualquer medicamento do regime em 179 pacientes (28,4%). No braço de tratamento com zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, o vômito levou à descontinuação permanente do tratamento com qualquer medicamento do regime terapêutico em 34 pacientes (5,4%) e à interrupção da dose de qualquer medicamento do regime em 185 pacientes (29,3%). A náusea e o vômito levaram à redução da velocidade de infusão de qualquer medicamento do regime de tratamento com zolbetuximabe em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina em 61 pacientes (9,7%) e 49 pacientes (7,8%), respectivamente.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose, o paciente deve ser monitorado cuidadosamente quanto a reações adversas, e terapia de suporte deve ser administrada, conforme o caso.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7717.0012

Farmacêutica Responsável: Sandra Winarski – CRF-SP: 18.496

Produzido por:

Simtra Deutschland GmbH
Kantstrasse 2, 33790, Halle / Westfalen
Alemanha

Importado e Registrado por:

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.
São Paulo, SP, Brasil

CNPJ: 07.768.134/0001-04

Telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800-6007080

E-mail do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): sacbrasil@astellas.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em xx/xx/xxxx.



TAB-00078

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/12/2024	1737269/24-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/11/2023	1216383/23-0	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	16/12/2024	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula.	VPS e VP	100 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS X 20 ML
17/12/2025	1617588/25-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS: 5 VP: 4	VPS e VP	100 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS X 20 ML
08/09/2026	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS: 2, 3, 5, 9 VP: 8 Dizeres Legais	VPS e VP	100 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS X 20 ML