

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vyloy 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Vyloy 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vyloy 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 100 mg zolbetuximabu.

Vyloy 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 300 mg zolbetuximabu.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 20 mg zolbetuximabu.

Zolbetuximab je produkován v ovariálních buňkách křečika čínského pomocí rekombinantní technologie DNA.

Pomocná látka se známým účinkem:

1 ml koncentrátu obsahuje 0,21 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vyloy je v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny indikován v první linii léčby dospělých pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím HER2-negativním adenokarcinomem žaludku nebo gastroezofageální junkce (GEJ), jejichž nádor je claudin 18.2 (CLDN18.2) pozitivní (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být předepsána, zahájena a vedena lékařem se zkušenostmi s podáváním protinádorové léčby. K dispozici mají být příslušné prostředky k řešení reakcí přecitlivělosti a/nebo anafylaktických reakcí.

Výběr pacienta

Způsobilí pacienti mají mít pozitivní stav nádoru CLDN18.2, definovaný jako ≥ 75 % nádorových buněk se střední až silnou imunohistochemickou pozitivitou membránového CLDN18, hodnocení pomocí IVD s označením CE a odpovídajícím zamýšleným účelem. Pokud není k dispozici IVD s označením CE, má být použit alternativní validovaný test.

Dávkování

Před podáním

Pokud pacient před podáním zolbetuximabu trpí nauzeou a/nebo zvracením, musí být závažnost těchto příznaků před podáním první infuze snížena na úroveň stupně ≤ 1 .

Před každou infuzí zolbetuximabu mají být pacienti premedikováni kombinací antiemetik (např. blokátory receptoru NK-1 a blokátory receptoru 5-HT₃ či jinými indikovanými léčivými přípravky).

Premedikace kombinací antiemetik je důležitá kvůli zvládnutí nauzey a zvracení, aby se předešlo předčasnému ukončení léčby zolbetuximabem (viz bod 4.4). Rovněž má být zvážena premedikace systémovými kortikosteroidy podle místních léčebných postupů, zejména před první infuzí zolbetuximabu.

Doporučená dávka

Doporučená počáteční a udržovací dávka zolbetuximabu má být vypočítána na základě plochy povrchu těla (BSA), jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1. Doporučené dávkování zolbetuximabu na základě BSA

Jednorázová nasycovací dávka	Udržovací dávky	Délka léčby
1. cyklus, 1. den ^a , 800 mg/m ² intravenózně Podávejte zolbetuximab v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny (viz bod 5.1). ^b	Začíná 3 týdny po jednorázové nasycovací dávce, 600 mg/m ² intravenózně každé 3 týdny nebo začíná 2 týdny po jednorázové nasycovací dávce, 400 mg/m ² intravenózně každé 2 týdny Podávejte zolbetuximab v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny (viz bod 5.1). ^b	Do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

a. Délka cyklu léčby zolbetuximabem je stanovena na základě použité základní chemoterapie (viz bod 5.1).

b. Informace o dávkování chemoterapie najdete v informacích o předepisování chemoterapie s obsahem fluorpyrimidinu nebo platiny.

Modifikace dávky

Není doporučeno snižovat dávku zolbetuximabu. Nežádoucí účinky zolbetuximabu se řeší snížením rychlosti infuze, přerušением a/nebo ukončením léčby, jak je uvedeno v tabulce 2.

Tabulka 2. Modifikace dávky zolbetuximabu

Nežádoucí účinky	Závažnost ^a	Modifikace dávky
Reakce přecitlivělosti	Anafylaktická reakce, podezření na anafylaxi, stupeň 3 nebo 4	Okamžitě zastavte infuzi a trvale ukončete léčbu.
	Stupeň 2	Přerušete infuzi, dokud se závažnost reakce nesníží na úroveň stupně ≤ 1 . Poté podejte zbytek infuze sníženou rychlostí ^b .

		Následující infuzi podejte s premedikací antihistaminiky a použijte rychlost infuze podle tabulky 3.
Reakce související s infuzí	Stupeň 3 nebo 4	Okamžitě zastavte infuzi a trvale ukončete léčbu.
	Stupeň 2	Přerušete infuzi, dokud se závažnost reakce nesníží na úroveň stupně ≤ 1 . Poté podejte zbytek infuze sníženou rychlostí ^b . Následující infuzi podejte s premedikací antihistaminiky a použijte rychlost infuze podle tabulky 3.
Nauzea	Stupeň 2 nebo 3	Přerušete infuzi, dokud se závažnost reakce nesníží na úroveň stupně ≤ 1 . Poté podejte zbytek infuze sníženou rychlostí ^b . Při následující infuzi použijte rychlost infuze podle tabulky 3.
Zvracení	Stupeň 4	Trvale ukončete léčbu.
	Stupeň 2 nebo 3	Přerušete infuzi, dokud se závažnost reakce nesníží na úroveň stupně ≤ 1 . Poté podejte zbytek infuze sníženou rychlostí ^b . Při následující infuzi použijte rychlost infuze podle tabulky 3.

- Stupně toxicity se řídí podle škály National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 4.03 (NCI-CTCAE v4.03), kde stupeň 1 znamená lehké projevy, stupeň 2 středně těžké projevy, stupeň 3 těžké projevy a stupeň 4 život ohrožující projevy.
- Infuze sníženou rychlostí má být stanovena dle klinického zhodnocení lékaře na základě snášenlivosti pacienta, závažnosti toxicity a dříve tolerované rychlosti infuze (doporučení ohledně sledování pacienta viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let není vyžadována žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Údaje u pacientů starších 75 let, kteří byli léčeni zolbetuximabem, jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou (clearance kreatininu (CrCl) ≥ 60 až < 90 ml/min) nebo středně těžkou ($\text{CrCl} \geq 30$ až < 60 ml/min) poruchou funkce ledvin není vyžadována žádná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} \geq 15$ až < 30 ml/min) nebylo stanoveno žádné doporučení ohledně dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $\leq$ horní hranice normálních hodnot (ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) $> \text{ULN}$, nebo celkový bilirubin > 1 až $1,5 \times \text{ULN}$ a jakákoli hodnota AST) není vyžadována žádná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou (celkový bilirubin $> 1,5$ až $3 \times \text{ULN}$ a jakákoli hodnota AST) nebo těžkou (celkový bilirubin > 3 až $10 \times \text{ULN}$ a jakákoli hodnota AST) poruchou funkce jater nebylo stanoveno žádné doporučení ohledně dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U pediatrické populace není použití zolbetuximabu v léčbě adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální jankce relevantní.

Způsob podání

Zolbetuximab je určen k intravenóznímu podání. Doporučená dávka přípravku se podává intravenózní infuzí po dobu nejméně 2 hodin. Léčivý přípravek nesmí být podán jako intravenózní push nebo bolusová injekce.

Pokud je ve stejný den podáván zolbetuximab a chemoterapie s obsahem fluorpyrimidinu a platiny, musí být zolbetuximab podán jako první.

Aby se snížilo riziko nežádoucích účinků, doporučuje se začít každou infuzi nižší rychlostí. Tuto rychlost udržujte po dobu 30–60 minut a poté dle tolerance rychlost infuze postupně zvyšujte (viz tabulka 3).

Pokud délka podávání infuze překročí doporučenou dobu uchovávání přípravku při pokojové teplotě ($\leq 25^{\circ}\text{C}$ po dobu 8 hodin od ukončení přípravy infuzního roztoku), musí být příslušný infuzní vak vyrazen a musí být připraven vak nový, aby bylo možné v infuzi pokračovat (doporučené doby uchovávání viz bod 6.3).

Tabulka 3. Doporučené rychlosti pro jednotlivé infuze zolbetuximabu

Dávka zolbetuximabu		Rychlost infuze	
		Prvních 30–60 minut	Zbývající doba infuze ^b
Jednorázová nasycovací (1. cyklus, 1. den) ^a	800 mg/m ²	75 mg/m ² /h	150–300 mg/m ² /h
Udržovací dávky	600 mg/m ² každé 3 týdny	75 mg/m ² /h	150–300 mg/m ² /h
	nebo 400 mg/m ² každé 2 týdny	nebo 50 mg/m ² /h	nebo 100–200 mg/m ² /h

a. Délka cyklu léčby zolbetuximabem je stanovena na základě použité základní chemoterapie (viz bod 5.1).

b. Po 30–60 minutách lze při absenci nežádoucích účinků rychlost infuze dle tolerance zvyšovat.

Návod k rekonstituci a nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenány název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivní reakce

Hypersenzitivní reakce, včetně anafylaktické reakce a přecitlivělosti na lék, se vyskytly u pacientů léčených v klinických studiích zolbetuximabem v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny (viz bod 4.8).

Během infuze zolbetuximabu a po jejím skončení (minimálně 2 hodiny nebo déle, je-li to klinicky indikováno) je třeba monitorovat, zda se u pacientů nevyskytnou hypersenzitivní reakce se známkami svědčícími pro anafylaxi (kopřivka, opakovaný kašel, sípání a sevření hrdla/změna hlasu).

V případě hypersenzitivních reakcí postupujte podle doporučených modifikací dávek v tabulce 2.

Reakce související s infuzí

V klinických studiích se zolbetuximabem v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny se vyskytly reakce související s infuzí (infusion-related reaction, IRR) (viz bod 4.8).

Je třeba monitorovat, zda se u pacientů nevyskytují známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí, včetně nauzey, zvracení, bolesti břicha, hypersekrece slin, pyrexie, hrudního diskomfortu, zimnice, bolesti zad, kašle a hypertenze. Tyto známky a příznaky obvykle odezní po přerušení infuze.

V případě reakcí souvisejících s infuzí postupujte podle doporučených modifikací dávek v tabulce 2.

Nauzea a zvracení

Nauzea a zvracení byly nejčastěji pozorované gastrointestinální nežádoucí účinky v klinických studiích se zolbetuximabem v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny (viz bod 4.8).

Před každou infuzí zolbetuximabu je k prevenci nauzey a zvracení doporučena premedikace kombinací antiemetik (viz bod 4.2).

Pacienty je třeba během infuze a po jejím skončení monitorovat a v případě těchto příznaků léčit standardním způsobem dle jejich klinického stavu, včetně podání antiemetik nebo náhrady tekutin.

V případě nauzey nebo zvracení postupujte podle doporučených modifikací dávek v tabulce 2.

Opatření před zahájením léčby zolbetuximabem

Před léčbou zolbetuximabem v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny mají předepisující lékaři posoudit u každého pacienta riziko gastrointestinální toxicity. Je důležité proaktivně léčit nauzeu a zvracení, aby se snížilo potenciální riziko nižší expozice zolbetuximabu a/nebo chemoterapii.

Před každou infuzí zolbetuximabu je k prevenci nauzey a zvracení doporučena premedikace kombinací antiemetik. Během infuze je důležité pečlivě monitorovat pacienty a řešit gastrointestinální toxicity přerušením infuze a/nebo snížením rychlosti infuze, aby se minimalizovalo riziko těžkých nežádoucích účinků nebo předčasného ukončení léčby. Během infuze a po ní musí být pacienti sledováni a dodržovány postupy podle standardní péče, včetně podání antiemetik nebo náhrady tekutin, je-li to klinicky indikováno.

Pacienti vyloučení z klinických studií

Z klinických studií byli vyloučeni pacienti, kteří měli úplnou nebo částečnou poruchu evakuace žaludku, pozitivní test na infekci virem lidské imunodeficiency (HIV) nebo známou aktivní infekci hepatitidou B nebo C, významnou kardiovaskulární chorobu (např. kongestivní srdeční selhání třídy III nebo IV dle klasifikace New York Heart Association, významnou komorovou arytmií v anamnéze, QTc interval > 450 ms u mužů a > 470 ms u žen) nebo metastázy do centrálního nervového systému v anamnéze.

Informace o pomocných látkách

Léčivý přípravek obsahuje 1,05 mg resp. 3,15 mg polysorbátu 80 v jedné 100 mg resp. 300 mg injekční lahvičce. Polysorbáty mohou způsobovat alergické reakce.

Léčivý přípravek neobsahuje sodík, ale k nařazení zolbetuximabu před podáním se používá roztok chloridu sodného pro infuze o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), což je třeba zohlednit v kontextu denního příjmu sodíku pacientem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Se zolbetuximabem nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Vzhledem k tomu, že zolbetuximab je z oběhu odstraňován katabolismem, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Jako preventivní opatření musí být ženy ve fertilním věku poučeny, aby k zamezení těhotenství během léčby používaly účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání zolbetuximabu těhotným ženám nejsou k dispozici. V reprodukční a vývojové studii na zvířatech s intravenózně podávaným zolbetuximabem březím myším v období organogeneze nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky (viz bod 5.3). Zolbetuximab má být podáván těhotným ženám pouze tehdy, převáží-li jeho přínos možná rizika.

Kojení

Nejsou k dispozici údaje o přítomnosti zolbetuximabu v lidském mateřském mléce, o účincích na kojené dítě ani o účincích na produkci mateřského mléka. Kojení se během léčby zolbetuximabem nedoporučuje, protože je známo, že protilátky mohou být vylučovány do lidského mateřského mléka, a protože hrozí závažné nežádoucí účinky u kojeného dítěte.

Fertilita

Studie hodnotící účinek zolbetuximabu na fertilitu nebyly provedeny. Účinek zolbetuximabu na mužskou a ženskou fertilitu proto není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zolbetuximab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky zolbetuximabu byly nauzea (77,2 %), zvracení (66,9 %), snížená chuť k jídlu (42 %), neutropenie (30,7 %), snížený počet neutrofilů (28,4 %), pokles tělesné hmotnosti (21,9 %), pyrexie (17,4 %), hypoalbuminémie (17,1 %), periferní edém (13,9 %), hypertenze (9 %), dyspepsie (7,8 %), zimnice (5,2 %), hypersekrece slin (3,8 %), reakce související s infuzí (3,2 %) a přecitlivělost na lék (1,6 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 45 % pacientů léčených zolbetuximabem. Nejčastější závažné nežádoucí účinky byly zvracení (6,8 %), nauzea (4,9 %) a snížená chuť k jídlu (1,9 %).

U dvaceti procent pacientů byla léčba zolbetuximabem z důvodu nežádoucích účinků trvale ukončena. Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k trvalému ukončení léčby byly zvracení (3,8 %) a nauzea (3,3 %).

Nežádoucí účinky vyžadující přerušení léčby zolbetuximabem se vyskytly u 60,9 % pacientů. Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby byly zvracení (26,6 %), nauzea (25,5 %), neutropenie (9,8 %), snížený počet neutrofilů (5,9 %), hypertenze (3,2 %), zimnice (2,2 %), reakce související s infuzí (1,6 %), snížená chuť k jídlu (1,6 %) a dyspepsie (1,1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků vychází ze dvou studií fáze 2 a dvou studií fáze 3 u 631 pacientů, kteří dostali alespoň jednu dávku zolbetuximabu 800 mg/m² jako nasycovací dávku a následně dostávali udržovací dávku 600 mg/m² každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny. Medián doby expozice zolbetuximabu u těchto pacientů byl 174 dnů (rozsah: 1 až 1 791 dnů).

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou v tomto bodě uvedeny podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4. Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence výskytu
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie	Velmi časté
	Snížený počet neutrofilů	
Poruchy imunitního systému	Přecitlivělost na lék	Časté
	Anafylaktická reakce	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoalbuminemie	Velmi časté
	Snížená chuť k jídlu	
Cévní poruchy	Hypertenze	Časté
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	Velmi časté
	Nauzea	
	Dyspepsie	Časté
	Hypersekrece slin	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Velmi časté
	Periferní edém	Časté
	Zimnice	
Vyšetření	Snížení tělesné hmotnosti	Velmi časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce související s infuzí	Časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce přecitlivělosti

V integrované analýze bezpečnosti se všechny stupně anafylaktické reakce a přecitlivělosti na lék vyskytovaly u zolbetuximabu v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny s frekvencí 0,5 % (v případě anafylaktické reakce) a 1,6 % (v případě přecitlivělosti na lék).

Těžká (stupeň 3) anafylaktická reakce a přecitlivělost na lék se u zolbetuximabu v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny vyskytla s frekvencí 0,5 % (v případě anafylaktické reakce) a 0,2 % (v případě přecitlivělosti na lék).

Anafylaktická reakce vedla k trvalému ukončení léčby zolbetuximabem u 0,3 % pacientů. K přerušení léčby zolbetuximabem z důvodu přecitlivělosti na lék došlo u 0,3 % pacientů. Rychlost infuze zolbetuximabu nebo chemoterapie s obsahem fluorpyrimidinu a platiny byla snižována z důvodu přecitlivělosti na lék u 0,2 % pacientů.

Reakce související s infuzí

V integrované analýze bezpečnosti se reakce související s infuzí (IRR) všech stupňů závažnosti vyskytovaly u zolbetuximabu v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny s frekvencí 3,2 %.

Těžké (stupeň 3) IRR se vyskytly u 0,5 % pacientů léčených zolbetuximabem v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny.

IRR vedla k trvalému ukončení léčby zolbetuximabem u 0,5 % pacientů a k přerušení léčby u 1,6 % pacientů. Rychlost infuze zolbetuximabu nebo chemoterapie s obsahem fluorpyrimidinu a platiny byla z důvodu IRR snížena u 0,3 % pacientů.

Nauzea a zvracení

V integrované analýze bezpečnosti se nauzea a zvracení všech stupňů závažnosti vyskytovaly u zolbetuximabu v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny s frekvencí 77,2 % (v případě nauzey) a 66,9 % (v případě zvracení). Nauzea a zvracení se vyskytovaly častěji během prvního cyklu léčby, ale během následujících cyklů se jejich incidence snižovala. Medián doby do výskytu nauzey a zvracení byl u zolbetuximabu v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny shodně 1 den. Medián doby trvání nauzey byl 3 dny a zvracení 1 den při léčbě zolbetuximabem v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny.

Těžké (stupeň 3) případy nauzey a zvracení se u zolbetuximabu v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny vyskytly s frekvencí 11,6 % (v případě nauzey) a 13,6 % (v případě zvracení).

Nauzea vedla k trvalému ukončení léčby zolbetuximabem u 3,3 % pacientů a k přerušení léčby u 25,5 % pacientů. Zvracení vedlo k trvalému ukončení léčby zolbetuximabem u 3,8 % pacientů a k přerušení léčby u 26,6 % pacientů. Rychlost infuze zolbetuximabu nebo chemoterapie s obsahem fluorpyrimidinu a platiny byla snížena z důvodu nauzey u 9,7 % pacientů a z důvodu zvracení u 7,8 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V případě předávkování je třeba pečlivě monitorovat, zda se u pacienta nerozvíjí nežádoucí účinky, a podle potřeby nasadit podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiné monoklonální protilátky a konjugáty protilátka–léčivo, ATC kód: L01FX31

Mechanismus účinku

Zolbetuximab je chimérická (myší/lidská IgG1) monoklonální protilátka cílená proti molekule těsných mezibuněčných spojů CLDN18.2. Neklinické údaje nasvědčují, že zolbetuximab se selektivně váže na buněčné linie, do kterých byla vložena molekula CLDN18.2 nebo které endogenně exprimují CLDN18.2. Zolbetuximab vyčerpává CLDN18.2-pozitivní buňky pomocí mechanismů protilátkově zprostředkované buněčné cytotoxicity (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) a komplementem zprostředkované cytotoxicity (complement-dependent cytotoxicity, CDC). Bylo prokázáno, že cytostatika zvyšují expresi CLDN18.2 na lidských nádorových buňkách, čímž posilují zolbetuximabem zprostředkované procesy ADCC a CDC.

Farmakodynamické účinky

Na základě analýz účinnosti a bezpečnosti typu expozice–odpověď u pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastatickým HER2-negativním adenokarcinomem žaludku nebo GEJ, jejichž nádory byly CLDN18.2-pozitivní, nejsou očekávány klinicky významné rozdíly v účinnosti a bezpečnosti mezi dávkami zolbetuximabu 800/400 mg/m² každé 2 týdny a 800/600 mg/m² každé 3 týdny.

Imunogenita

Na základě poolované analýzy údajů ze dvou studií fáze 3 byla celková incidence imunogenity 9,5 % (46 z celkových 485 pacientů léčených zolbetuximabem v dávce 800/600 mg² každé 3 týdny v kombinaci s režimem mFOLFOX6/CAPOX bylo testováno jako pozitivní na přítomnost protilátek proti léčivu [ADA]). Kvůli nízkému výskytu protilátek ADA není znám jejich účinek na farmakokinetiku, bezpečnost a/nebo účinnost zolbetuximabu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Adenokarcinom žaludku nebo GEJ

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

Bezpečnost a účinnost zolbetuximabu v kombinaci s chemoterapií byly hodnoceny ve dvou dvojité zaslepených, randomizovaných, multicentrických studiích fáze 3, které zahrnovaly 1 072 pacientů s CLDN18.2-pozitivními, HER2-negativními, lokálně pokročilými neresekovatelnými nebo metastazujícími adenokarcinomy žaludku nebo GEJ. Pozitivita CLDN18.2 (definována jako ≥ 75 % nádorových buněk se středně silnou nebo silnou membranózní pozitivitou barvení na CLDN18) byla u všech pacientů stanovována na vzorcích tkáně nádoru žaludku nebo GEJ imunohistochemicky pomocí testu VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx. Stanovení probíhalo v centrální laboratoři.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání zolbetuximabu v kombinaci s chemoterapií (n = 283 ve studii SPOTLIGHT, n = 254 ve studii GLOW), nebo placebo v kombinaci s chemoterapií (n = 282 ve studii SPOTLIGHT, n = 253 ve studii GLOW). Zolbetuximab byl podáván intravenózně v nasycovací dávce 800 mg/m² (1. den 1. cyklu) a následně v udržovací dávce 600 mg/m² každé 3 týdny v kombinaci buď s režimem mFOLFOX6 (oxaliplatina, kyselina folinová a fluoruracil), nebo s režimem CAPOX (oxaliplatina a kapecitabin).

Pacienti ve studii SPOTLIGHT podstoupili 1–12 léčebných cyklů mFOLFOX6 [oxaliplatina v dávce 85 mg/m², kyselina folinová (leukovorin nebo místní ekvivalent) 400 mg/m², fluoruracil 400 mg/m² bolusově a fluoruracil 2 400 mg/m² v kontinuální infuzi], ve dnech 1, 15 a 29 každého 42denního cyklu. Po 12 léčebných cyklech bylo pacientům se souhlasem zkoušejícího lékaře umožněno pokračovat v léčbě zolbetuximabem, fluoruracilem a kyselinou folinovou (leukovorin nebo místní ekvivalent) do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Pacienti ve studii GLOW podstoupili 1–8 léčebných cyklů CAPOX, léčba byla podávána 1. den (oxaliplatina v dávce 130 mg/m²) a 1. až 14. den (kapecitabin v dávce 1 000 mg/m²) každého 21denního cyklu. Po 8 léčebných cyklech oxaliplatiny bylo pacientům se souhlasem zkoušejícího

lékaře umožněno pokračovat v léčbě zolbetuximabem a kapecitabinem do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Výchozí charakteristiky byly mezi oběma studii podobné, s výjimkou zastoupení asijských a neasijských pacientů v jednotlivých studiích.

Ve studii SPOTLIGHT byl medián věku 61 let (rozsah: 20 až 86); 62 % byli muži; 53 % patřilo ke kavkazské populaci, 38 % byli Asijci; 31 % pocházelo z Asie a 69 % nepocházelo z Asie. Výchozí výkonnostní stav dle Východní kooperativní onkologické skupiny (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) byl u pacientů 0 (43 %) nebo 1 (57 %). Pacienti měli průměrnou plochu povrchu těla 1,7 m² (rozsah: 1,1 až 2,5). Medián doby od stanovení diagnózy byl 56 dnů (rozsah: 2 až 5 366); 36 % nádorů bylo difuzního typu, 24 % bylo intestinálních; 76 % mělo adenokarcinom žaludku, 24 % mělo adenokarcinom GEJ; 16 % mělo lokálně pokročilé onemocnění a 84 % metastazující onemocnění.

Ve studii GLOW byl medián věku 60 let (rozsah: 21 až 83); 62 % byli muži; 37 % patřilo ke kavkazské populaci, 63 % byli Asijci; 62 % pocházelo z Asie a 38 % nepocházelo z Asie. Výchozí výkonnostní stav dle ECOG byl u pacientů 0 (43 %) nebo 1 (57 %). Pacienti měli průměrnou plochu povrchu těla 1,7 m² (rozsah: 1,1 až 2,3). Medián doby od stanovení diagnózy byl 44 dnů (rozsah: 2 až 6 010); 37 % nádorů bylo difuzního typu, 15 % bylo intestinálních; 84 % mělo adenokarcinom žaludku, 16 % mělo adenokarcinom GEJ; 12 % mělo lokálně pokročilé onemocnění a 88 % metastazující onemocnění.

Primární ukazatel účinnosti bylo přežití bez progresu (PFS, progression-free survival) podle kritérií RECIST v1.1, které bylo hodnoceno nezávislou komisí (IRC). Klíčovým sekundárním ukazatelem účinnosti bylo celkové přežití (OS, overall survival). Další sekundární ukazatele účinnosti byly míra objektivní odpovědi (ORR, objective response rate) a doba trvání odpovědi (DOR, duration of response) podle kritérií RECIST v1.1, které byly hodnoceny IRC.

V primární analýze (finální PFS a předběžné OS) studie SPOTLIGHT prokázala statisticky významné zlepšení PFS (dle hodnocení IRC) a OS u pacientů léčených zolbetuximabem v kombinaci s režimem mFOLFOX6 ve srovnání s pacienty léčenými placebem v kombinaci s režimem mFOLFOX6. Poměr rizik (HR, hazard ratio) PFS byl 0,751 (95% interval spolehlivosti (IS, confidence interval): 0,598; 0,942; 1stranné p = 0,0066) a HR OS byl 0,750 (95% IS: 0,601; 0,936; 1stranné p = 0,0053).

Aktualizovaná analýza PFS a finální analýza OS pro studii SPOTLIGHT jsou uvedeny v tabulce 5 a obrázky 1–2 zobrazují Kaplan-Meierovy křivky.

V primární analýze (finální PFS a předběžné OS) studie GLOW prokázala statisticky významné zlepšení PFS (dle hodnocení IRC) a OS u pacientů léčených zolbetuximabem v kombinaci s režimem CAPOX ve srovnání s pacienty léčenými placebem v kombinaci s režimem CAPOX. HR PFS byl 0,687 (95% IS: 0,544; 0,866; 1stranné p = 0,0007) a HR OS byl 0,771 (95% IS: 0,615; 0,965; 1stranné p = 0,0118).

Aktualizovaná analýza PFS a finální analýza OS pro studii GLOW jsou uvedeny v tabulce 5 a obrázky 3–4 zobrazují Kaplan-Meierovy křivky.

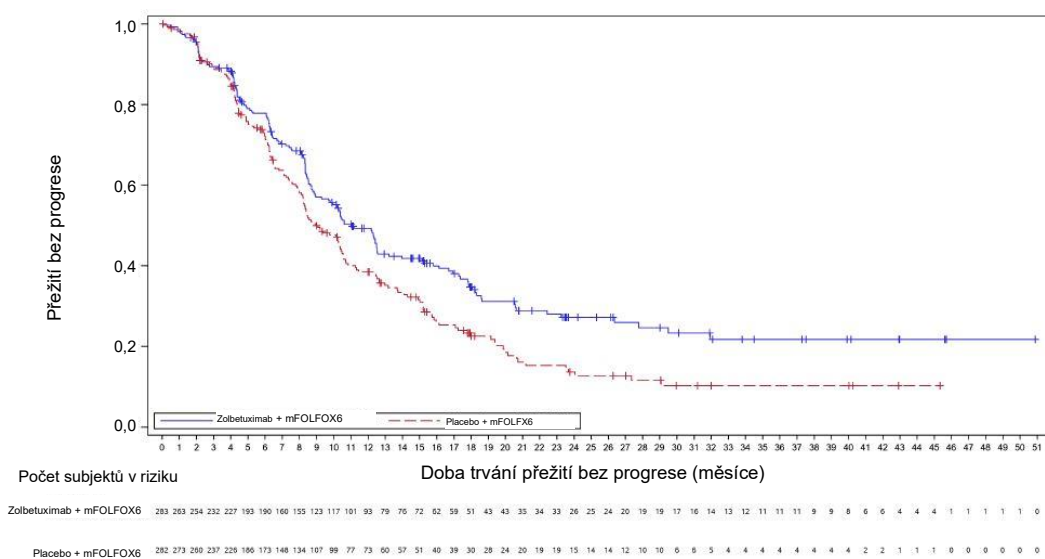
Tabulka 5. Výsledky účinnosti ve studiích SPOTLIGHT a GLOW

Cílový parametr	SPOTLIGHT ^a		GLOW ^b	
	Zolbetuximab s mFOLFOX6 n = 283	Placebo s mFOLFOX6 n = 282	Zolbetuximab s CAPOX n = 254	Placebo s CAPOX n = 253
Přežití bez progresu (PFS)				
Počet (%) pacientů s příhodami	159 (56,2)	187 (66,3)	153 (60,2)	182 (71,9)
Medián v měsících (95% IS) ^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)
Poměr rizik (HR) (95% IS) ^{d,e}	0,734 (0,591; 0,910)		0,689 (0,552; 0,860)	
Celkové přežití (OS)				
Počet (%) pacientů s příhodami	197 (69,6)	217 (77,0)	180 (70,9)	207 (81,8)
Medián v měsících (95% IS) ^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)
Poměr rizik (HR) (95% IS) ^{d,e}	0,784 (0,644; 0,954)		0,763 (0,622; 0,936)	
Míra objektivní odpovědi (ORR), doba trvání odpovědi (DOR)				
ORR (%) (95% CI)	48,1 (42,1; 54,1)	47,5 (41,6; 53,5)	42,5 (36,4; 48,9)	39,1 (33,1; 45,4)
DOR Medián v měsících (95% CI)	9,0 (7,5; 10,4)	8,1 (6,5; 11,4)	6,3 (5,4; 8,3)	6,1 (4,4; 6,3)

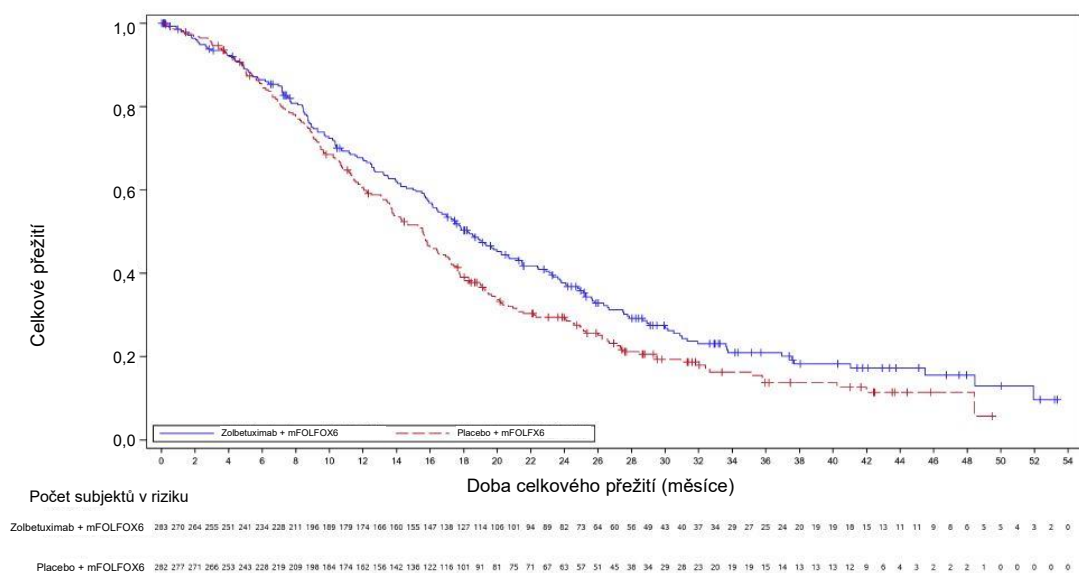
- a. Doba uzavření sběru údajů pro studii SPOTLIGHT: 8. září 2023, medián doby následného sledování ramene zolbetuximabu v kombinaci s režimem mFOLFOX6 byl 18,0 měsíců.
- b. Doba uzavření sběru údajů pro studii GLOW: 12. ledna 2024, medián doby následného sledování ramene zolbetuximabu v kombinaci s režimem CAPOX byl 20,6 měsíců.
- c. Na základě Kaplanova–Meierova odhadu.
- d. Stratifikačními faktory byly region, počet oblastí postižených metastázami, předchozí gastrektomie na základě technologie interaktivní odpovědi a ID studie (SPOTLIGHT/GLOW).
- e. Na základě Coxova modelu proporcionálního rizika zahrnujícího léčbu, region, počet orgánových oblastí postižených metastázami a předchozí gastrektomii jako nezávislé proměnné a ID studie (SPOTLIGHT/GLOW).
- f. Na základě hodnocení IRC a nepotvrzených odpovědí.

Kombinovaná analýza účinnosti studií SPOTLIGHT a GLOW finálního OS a aktualizovaného PFS vedlo k mediánu PFS (dle hodnocení IRC) 9,2 měsíce (95% IS: 8,4; 10,4) pro zolbetuximab v kombinaci s režimem mFOLFOX6/CAPOX oproti 8,2 měsíce (95% IS: 7,6; 8,4) u placeba v kombinaci s režimem mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,712, 95% IS: 0,610; 0,831]. Medián OS u zolbetuximabu v kombinaci s režimem mFOLFOX6/CAPOX byl 16,4 měsíce (95% IS: 15,0; 17,9) oproti 13,7 měsíce (95% IS: 12,3; 15,3) u placeba v kombinaci s režimem mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,774, 95% IS: 0,672; 0,892].

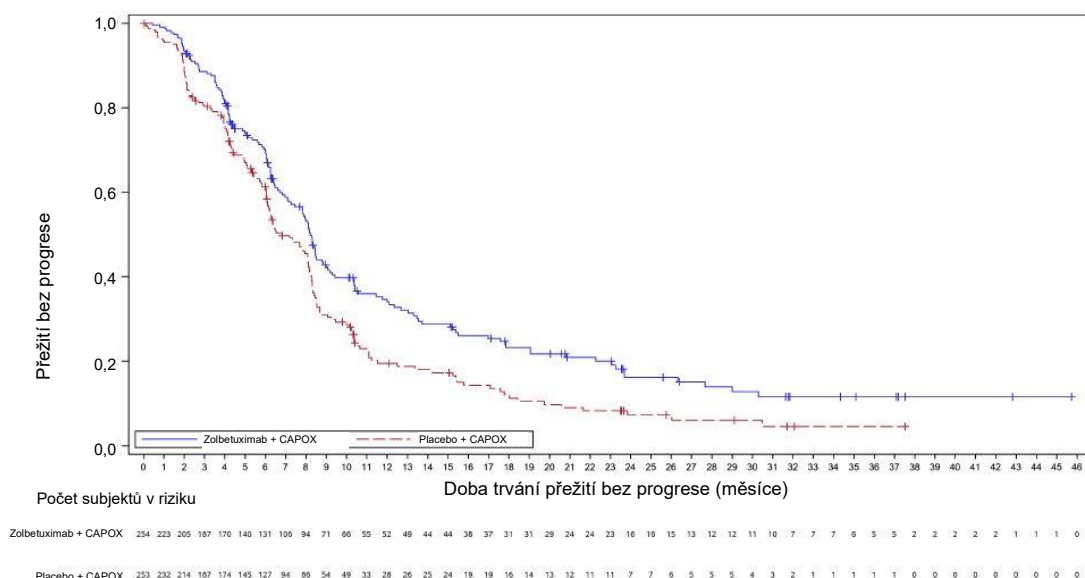
Obrázek 1. Kaplanův–Meierův graf přežití bez progresce, SPOTLIGHT



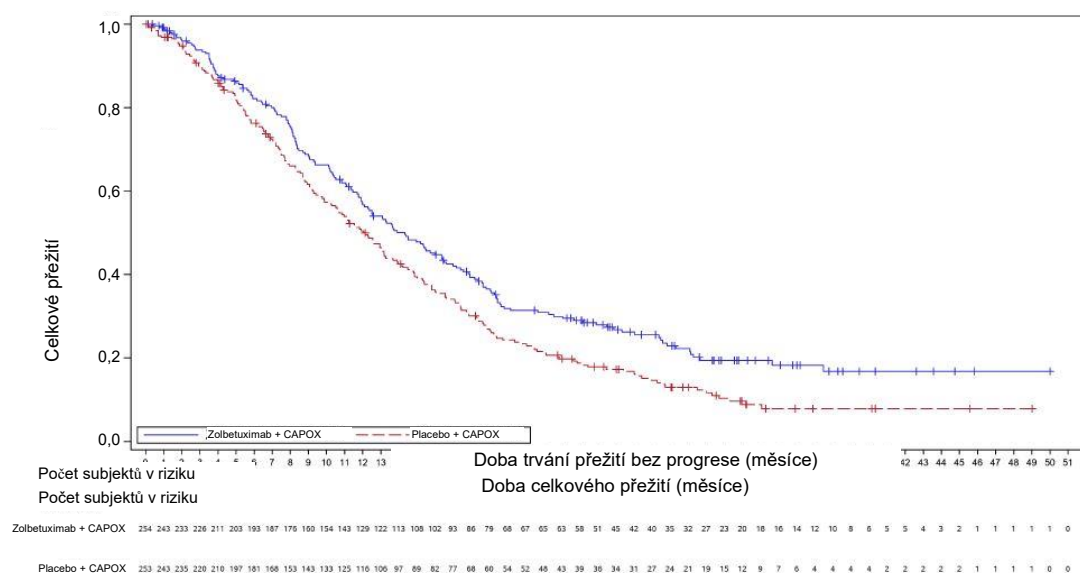
Obrázek 2. Kaplanův–Meierův graf celkového přežití, SPOTLIGHT



Obrázek 3. Kaplanův–Meierův graf přežití bez progresce, GLOW



Obrázek 4. Kaplanův–Meierův graf celkového přežití, GLOW



Exploratorní analýzy účinnosti podskupin pro studie SPOTLIGHT a GLOW ukázaly rozdíl v PFS a OS mezi subjekty patřící ke kavkazské populaci a Asijci.

Ve studii SPOTLIGHT to vedlo u pacientů patřící ke kavkazské populaci k PFS (podle hodnocení IRC) s HR 0,872 [95% CI: 0,653; 1,164] a OS s HR 0,940 [95% CI: 0,718; 1,231] pro zolbetuximab v kombinaci s mFOLFOX6 oproti placebu s mFOLFOX6. U asijských pacientů to vedlo k PFS (podle hodnocení IRC) s HR 0,526 [95% CI: 0,354; 0,781] a OS s HR 0,636 [95% CI: 0,450; 0,899] pro zolbetuximab v kombinaci s mFOLFOX6 oproti placebu s mFOLFOX6. Ve studii GLOW to vedlo u kavkazských pacientů k PFS (podle hodnocení IRC) s HR 0,891 [95% CI: 0,622; 1,276] a OS s HR 0,805 [95% CI: 0,579; 1,120] pro zolbetuximab v kombinaci s CAPOX oproti placebu s CAPOX. U asijských pacientů to vedlo k PFS (podle hodnocení IRC) s HR 0,616 [95% CI: 0,467; 0,813] a OS s HR 0,710 [95% CI: 0,549; 0,917] pro zolbetuximab v kombinaci s CAPOX oproti placebu s CAPOX.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií se zolbetuximabem u všech podskupin pediatrické populace v indikaci adenokarcinomu žaludku nebo GEJ (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání vykazoval zolbetuximab farmakokinetiku závislou na dávce v rozsahu dávek 33 mg/m² až 1 000 mg/m². Při podávání v dávce 800/600 mg/m² každé 3 týdny bylo za 24 týdnů dosaženo ustáleného stavu s průměrnými hodnotami (SD) C_{max} a AUC_{tau} 453 µg/ml a 4 125 dnů•µg/ml (v případě dávky 800 mg/m²) a 82 µg/ml a 1 169 dnů•µg/ml (v případě dávky 600 mg/m²), a to na základě populační farmakokinetické analýzy. Při podávání v dávce 800/400 mg/m² každé 2 týdny je dosažení ustáleného stavu očekáváno za 22 týdnů s průměrnými hodnotami (SD) C_{max} a AUC_{tau} 359 (68) µg/ml a 2 758 (779) dnů•µg/ml, a to na základě populační farmakokinetické analýzy.

Distribuce

Odhadovaný průměrný distribuční objem zolbetuximabu v ustáleném stavu byl 5,5 l.

Biotransformace

Předpokládá se, že zolbetuximab je rozkládán na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminace

Clearance (Cl) zolbetuximabu se v čase snižovala, přičemž největší snížení oproti výchozí hodnotě činilo 57,6 %. Výsledný populační průměr clearance v ustáleném stavu (Cl_{ss}) činil 0,0117 l/h. Poločas zolbetuximabu se v průběhu léčby pohyboval v rozmezí 7,6 až 15,2 dne.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza naznačuje, že věk [v rozsahu: 22 až 83 let; 32,2 % (230/714) pacientů bylo ve věku > 65 let, 5,0 % (36/714) bylo ve věku > 75 let] nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku zolbetuximabu.

Rasa a pohlaví

Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyly identifikovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice zolbetuximabu na základě pohlaví [62,3 % mužů, 37,7 % žen] ani rasy [50,1 % bělochů, 42,2 % Asijců, 4,2 % s chybějícím údajem, 2,7 % ostatních a 0,8 % černochů].

Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy s použitím údajů z klinických studií od pacientů s adenokarcinomem žaludku nebo GEJ nebyly identifikovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice zolbetuximabu u pacientů s lehkou (CrCl ≥ 60 až < 90 ml/min; n = 298) nebo středně těžkou (CrCl ≥ 30 až < 60 ml/min; n = 109) poruchou funkce ledvin na základě CrCl odhadované podle Cockcroftova–Gaultova vzorce. Zolbetuximab byl hodnocen pouze u omezeného množství pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 15 až < 30 ml/min; n = 1). Vliv těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku zolbetuximabu není znám.

Porucha funkce jater

Na základě populační farmakokinetické analýzy s použitím údajů z klinických studií od pacientů s adenokarcinomem žaludku nebo GEJ nebyly identifikovány žádné klinicky významné rozdíly ve

farmakokinetice zolbetuximabu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater na základě hodnot celkového bilirubinu a AST (celkový bilirubin $\leq$ ULN a AST $>$ ULN, nebo celkový bilirubin $>$ 1 až $1,5 \times$ ULN a jakákoli hodnota AST; $n = 108$). Zolbetuximab byl hodnocen pouze u omezeného počtu pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $>$ $1,5$ až $3 \times$ ULN a jakákoli hodnota AST; $n = 4$) a nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $>$ 3 až $10 \times$ ULN a jakákoli hodnota AST). Vliv středně těžké nebo těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku zolbetuximabu není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech hodnotící kancerogenitu nebo mutagenitu.

U myší, kterým byl podáván zolbetuximab po dobu 13 týdnů se systémovými expozicemi až 7,0násobně vyššími, než odpovídá expozici u člověka při doporučené dávce 600 mg/m^2 (na základě AUC), ani u makaků, kterým byl podáván zolbetuximab po dobu 4 týdnů se systémovými expozicemi až 6,1násobně vyššími, než odpovídá lidské expozici při doporučené dávce 600 mg/m^2 (na základě AUC), nebyla pozorována žádná toxicita nebo jiné nežádoucí účinky spojené se zolbetuximabem v kardiovaskulárním, respiračním ani centrálním nervovém systému.

Ve studii zaměřené na toxicitu pro vývoj embrya a plodu, kde byl zolbetuximab podáván březím myším v období organogeneze se systémovými expozicemi až přibližně 6,2násobně vyššími, než odpovídá expozici u člověka při doporučené dávce 600 mg/m^2 (na základě AUC), zolbetuximab přecházel přes placentární bariéru. Výsledná koncentrace zolbetuximabu ve fetálním séru 18. den gestace byla vyšší než v séru matek 16. den gestace. Zolbetuximab nevedl k žádným zevním ani viscerálním abnormalitám plodu (malformace nebo odchylky).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin
Kyselina fosforečná (E 338)
Sacharóza
Polysorbát 80 (E 433)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky.

Rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce

Rekonstituované injekční lahvičky lze uchovávat při pokojové teplotě ($\leq 25^\circ\text{C}$) po dobu až 6 hodin. Chraňte před mrazem nebo přímým slunečním světlem. Po uplynutí doporučené doby uchovávání nepoužité injekční lahvičky s rekonstituovaným roztokem zlikvidujte.

Naředěný roztok v infuzním vaku

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok ve vaku podán okamžitě. Pokud není podán okamžitě, připravený infuzní vak je třeba uchovávat v následujících podmínkách:

- V chladničce (2°C až 8°C) po dobu maximálně 24 hodin od ukončení přípravy infuzního vaku, včetně doby podávání infuze. Chraňte před mrazem.

- Při pokojové teplotě ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) po dobu maximálně 8 hodin od vyjmutí připraveného infuzního vaku z chladničky, včetně doby podávání infuze.

Nevystavujte přímému slunečnímu světlu. Připravené infuzní vaky nepoužité během doporučené doby uchovávání zlikvidujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vyloxy 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

20ml injekční lahvička ze skla třídy I s evropským bezpečnostním uzávěrem (pojistný evropský uzávěr blowback), šedá brombutylová pryžová zátka potažená ethylentetrafluorethylenem a hliníkové těsnění se zeleným víčkem.

Vyloxy 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

50ml injekční lahvička ze skla třídy I s evropským bezpečnostním uzávěrem (pojistný evropský uzávěr blowback), šedá brombutylová pryžová zátka potažená ethylentetrafluorethylenem a hliníkové těsnění se fialovým víčkem.

Velikosti balení 100 mg: krabička obsahující 1 nebo 3 injekční lahvičky.

Velikost balení 300 mg: krabička obsahující 1 injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokyny pro přípravu a podání

Rekonstituce v jednodávkové injekční lahvičce

- Postupujte podle pokynů pro správné zacházení s protinádorovými léčivými přípravky a jejich likvidací.
- K rekonstituci a přípravě roztoků použijte příslušnou aseptickou techniku.
- Doporučenou dávku vypočítejte na základě plochy povrchu těla pacienta a podle ní určete počet potřebných injekčních lahviček.
- Rekonstituujte injekční lahvičku níže popsáním způsobem. Je-li to možné, ved'te proud sterilní vody pro injekci podél stěn injekční lahvičky, ne přímo na lyofilizovaný prášek.
 - a. 100mg injekční lahvička: pomalým přidáváním 5 ml sterilní vody pro injekci se získá rekonstituovaný roztok obsahující 20 mg/ml zolbetuximabu.
 - b. 300mg injekční lahvička: pomalým přidáváním 15 ml sterilní vody pro injekci se získá rekonstituovaný roztok obsahující 20 mg/ml zolbetuximabu.
- Pomalým krouživým pohybem míchejte každou injekční lahvičku, dokud se obsah zcela nerozpustí. Nechte obsah rekonstituovaných injekčních lahviček odstát. Vizually ověřte, že se v roztoku nenachází žádné bubliny. Injekční lahvičku neprotřepávejte.
- Vizually ověřte, že se v roztoku nenachází žádné částice a nedošlo ke změně barvy. Rekonstituovaný roztok musí být čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý a bez viditelných částic. Zlikvidujte všechny injekční lahvičky s viditelnými částicemi nebo odlišnou barvou.
- Na základě vypočtené dávky musí být dané množství rekonstituovaného roztoku z injekční lahvičky (injekčních lahviček) ihned přidáno do infuzního vaku. Tento přípravek neobsahuje

konzervační látku. Pokud nebude přípravek okamžitě použit, uchovávejte rekonstituované injekční lahvičky podle bodu 6.3.

Náředění v infuzním vaku

- Natáhněte množství rekonstituovaného roztoku odpovídající vypočtené dávce z injekční lahvičky (injekčních lahviček) a přeneste je do infuzního vaku.
- Nařeďte injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Velikost infuzního vaku musí umožňovat dostatečné naředění k dosažení finální koncentrace 2 mg/ml zolbetuximabu.

Naředěný roztok zolbetuximabu je kompatibilní s vaky pro intravenózní infuzi složenými z polyethylenu (PE), polypropylenu (PP), polyvinylchloridu (PVC) s příměsí buď plastifikátoru [Di-(2-ethylhexyl)ftalát (DEHP) nebo trioctyltrimellitát (TOTM)], ethylenpropylenového kopolymeru, kopolymeru ethylenvinylacetátu (EVA), PP a kopolymeru styren-ethylen-butylen-styrenu, nebo skla (lahve pro podání), a s infuzními sety složenými z PE, polyuretan (PU), PVC s příměsí buď plastifikátoru [DEHP, TOTM nebo Di(2-ethylhexyl) tereftalát], polybutadienu (PB), nebo PP modifikovaného elastomerem s in-line filtračními membránami (velikost pórů 0,2 µm) složenými z polyethersulfonu (PES) nebo polysulfonu.

- Promíchejte naředěný roztok opatrným převrácením. Vak neprotřepávejte.
- Před použitím pohledem ověřte, že se v infuzním vaku nenachází žádné částice. Naředěný roztok nesmí obsahovat žádné viditelné částice. Pokud částice zpozorujete, infuzní vak nepoužívejte.
- Zlikvidujte veškerý nevyužitý objem zbylý v jednodávkových injekčních lahvičkách.

Podání

- Nepodávejte další léčivé přípravky stejnou infuzní linkou.
- Infuzi začněte ihned podávat intravenózní linkou a podávejte ji po dobu minimálně 2 hodin. Nepodávejte jako intravenózní push nebo bolus.

Nebyly zjištěny žádné inkompatibility s uzavřenými přenosovými systémy složenými z PP, PE, nerezové oceli, silikonu (pryž/olej/pryskyřice), polyizoprenu, PVC nebo s příměsí plastifikátoru [TOTM], kopolymeru akrylonitril-butadien-styrenu (ABS), kopolymeru methyl-methakrylátu-ABS, termoplastického elastomeru, polytetrafluorethylenu, polykarbonátu, PES, akrylového kopolymeru, polybutylen tereftalátu, PB nebo kopolymeru EVA.

Nebyly zjištěny žádné inkompatibility s centrálními porty složenými ze silikonové pryže, slitin titanu nebo PVC s příměsí plastifikátoru [TOTM].

- Při podávání je doporučeno používat vřazené filtry (velikost pórů 0,2 µm a výše uvedené materiály).
- Pokud obsah připraveného infuzního vaku nepodáte okamžitě, postupujte podle doporučení pro jeho skladování v bodu 6.3.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

EU/1/24/1856/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. září 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vyloy 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
zolbetuximab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg zolbetuximabu.
Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 20 mg zolbetuximabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje arginin, kyselinu fosforečnou (E 338), sacharózu a polysorbát 80 (E 433).

Více informací viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

3 injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
I.v. použití po rekonstituci a naředění.
Neprotřepávejte.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vyloy 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
zolbetuximab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg zolbetuximabu.
Po rekonstituci obsahuje jeden ml 20 mg zolbetuximabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje arginin, E 338, sacharózu a E 433.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
I.v. podání po rekonstituci a naředění.
Neprotřepávejte.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vyloy 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
zolbetuximab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg zolbetuximabu.
Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 20 mg zolbetuximabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje arginin, kyselinu fosforečnou (E 338), sacharózu a polysorbát 80 (E 433).

Více informací viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
I.v. použití po rekonstituci a naředění.
Neprotřepávejte.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1856/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vyloy 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
zolbetuximab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg zolbetuximabu.
Po rekonstituci obsahuje jeden ml 20 mg zolbetuximabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje arginin, E 338, sacharózu a E 433.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
I.v. podání po rekonstituci a naředění.
Neprotřepávejte.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1856/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vyloy 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Vyloy 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
zolbetuximab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vyloy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Vyloy
3. Jak se přípravek Vyloy podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vyloy uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vyloy a k čemu se používá

Přípravek Vyloy obsahuje léčivou látku zolbetuximab, což je monoklonální protilátka, která dokáže rozpoznat určité nádorové buňky a vázat se na ně. Cílem přípravku je navázat se na nádorové buňky a tím zajistit, aby imunitní systém (obranyschopnost těla) nádorové buňky poznal a zničil je.

Tento přípravek je určen k léčbě dospělých s nádorovým onemocněním žaludku nebo gastroezofageální junkce. Gastroezofageální junkce je místo, kde se jícen spojuje s žaludkem.

Tento přípravek se podává pacientům s nádory, jejichž nádorové buňky mají na povrchu bílkovinu (protein) „claudin 18.2 (CLDN18.2)“ (tyto buňky tento protein vytváří) a nemají na povrchu protein „receptor lidského epidermálního růstového faktoru 2 (HER2)“ (to znamená, že netvoří žádné nebo pouze malé množství tohoto proteinu). Přípravek se podává pacientům, jejichž nádor žaludku nebo gastroezofageální junkce nelze odstranit operací nebo se rozšířil do jiných částí těla.

Tento přípravek se podává v kombinaci s dalšími protinádorovými léky, které obsahují fluorpyrimidin a/nebo platinu. Je důležité, abyste si přečetl(a) i příbalové informace těchto dalších přípravků. Máte-li jakékoli otázky ohledně těchto přípravků, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Vyloy

Přípravek Vyloy Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na zolbetuximab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Než Vám bude tento přípravek podán, poraďte se se svým lékařem, jelikož tento přípravek může způsobit:

- **Alergické reakce (reakce přecitlivělosti), včetně anafylaxe.** Během podávání infuze a po jejím podání se mohou vyskytnout závažné alergické reakce. Informujte svého lékaře nebo ihned vyhledejte zdravotnickou pomoc, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků závažné alergické reakce:
 - svědivé, oteklé, růžové nebo červené oblasti na kůži (kopřivka),
 - kašel, který neodeznívá,
 - problémy s dýcháním jako např. sípání nebo
 - sevření hrdla či změna hlasu.
- **Reakce související s infuzí.** Během podávání infuze (kapačka) a po jejím podání se mohou vyskytnout reakce přímo související s infuzí. Informujte svého lékaře nebo ihned vyhledejte zdravotnickou pomoc, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků reakce související s infuzí:
 - pocit na zvracení (nevolnost),
 - zvracení,
 - bolest břicha,
 - větší množství slin (zvýšená tvorba slin),
 - horečka,
 - nepříjemný pocit na hrudi,
 - zimnice nebo třes,
 - bolest zad,
 - kašel nebo
 - vysoký krevní tlak (hypertenze).
- **Pocit na zvracení a zvracení.** Dříve, než je zahájeno podání infuze, sdělte svému lékaři, pokud máte pocit na zvracení. Pocit na zvracení a zvracení se při této léčbě vyskytují velmi často a někdy mohou být závažné. Lékař Vám před každou infuzí tohoto přípravku může podat další léky, které Vám pomohou ulevit od pocitu na zvracení a zvracení.

Ihned informujte svého lékaře, pokud máte kteroukoli z následujících známek nebo příznaků nebo pokud se některý z nich zhoršil. Lékař Vám může:

- podat další léky, aby Vám ulevil od příznaků nebo zabránil komplikacím,
- snížit rychlost infuze, nebo
- léčbu tímto přípravkem zastavit, a to na určitý čas nebo trvale.

Děti a dospívající

Použití přípravku Vyloy u dětí a dospívajících není aktuální, protože použití přípravku Vyloy k léčbě nádoru žaludku nebo nádoru gastroezofageální junkce nebylo u této populace zkoumáno.

Další léčivé přípravky a přípravek Vyloy

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu.

Těhotenství

Přípravek Vyloy Vám nesmí být podán, pokud jste těhotná, pokud to lékař vysloveně nedoporučí. Není známo, zda tento přípravek může poškodit Vaše nenarozené dítě. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Kojení

Kojení se během léčby přípravkem Vyloy nedoporučuje. Není známo, zda tento přípravek proniká do mateřského mléka. Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo plánujete kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek Vyloy ovlivnil schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Vyloy obsahuje polysorbát 80

Přípravek obsahuje 1,05 mg respektive 3,15 mg polysorbátu 80 v jedné 100mg respektive 300mg dávce přípravku Vyloy. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte nějaké známé alergie.

Infuze přípravku Vyloy obsahuje sodík

Samotný přípravek Vyloy neobsahuje sodík, ale k naředění přípravku před infuzí se používá fyziologický roztok (roztok soli). Sdělte svému lékaři, pokud dodržujete dietu s nízkým obsahem soli.

3. Jak se přípravek Vyloy podává

Přípravek Vyloy Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě nádorů. Přípravek Vám bude podáván nitrožilní infuzí (kapačka) do žíly po dobu nejméně 2 hodin.

Kolik přípravku Vyloy Vám bude podáno

Lékař určí, jaké množství tohoto přípravku Vám bude podáno. Obvykle Vám bude tento přípravek podáván každé 2 nebo 3 týdny, a to v závislosti na dalších protinádorových lécích, které lékař vybere. Lékař určí, kolik léčebných cyklů budete potřebovat.

Pokud vynecháte dávku přípravku Vyloy

Je velmi důležité, abyste dávky této léčby nevynechával(a). Pokud vynecháte návštěvu s podáním léčby, co nejdříve se obraťte na svého lékaře a domluvte si s ním nový termín.

Jestliže jste ukončil(a) léčbu přípravkem Vyloy

Neukončujte léčbu tímto přípravkem, dokud tento krok neproberete se svým lékařem. Ukončením léčby se může zastavit účinek tohoto přípravku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé možné nežádoucí účinky mohou být závažné:

- **Reakce přecitlivělosti (alergické reakce) (včetně přecitlivělosti a anafylaktické reakce) – časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob). Informujte svého lékaře nebo ihned vyhledejte zdravotnickou pomoc, pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto příznaků závažné alergické reakce: svědivé, oteklé, růžové nebo červené oblasti na kůži (kopřivka), kašel, který neodeznívá, problémy s dýcháním jako např. sípání nebo sevření hrdla či změna hlasu.

- **Reakce související s infuzí – časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob). Informujte svého lékaře nebo ihned vyhledejte zdravotnickou pomoc, pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto příznaků reakce související s infuzí: pocit na zvracení, zvracení, bolest břicha, větší množství slin (nadměrná tvorba slin), horečka, nepříjemný pocit na hrudi, zimnice nebo třes, bolest zad, kašel nebo vysoký krevní tlak (hypertenze).
- **Pocit na zvracení a zvracení – velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob. Informujte svého lékaře, pokud tyto příznaky neodezní, nebo se zhorší.

Další možné nežádoucí účinky:

Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými, sdělte to svému lékaři.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- snížená chuť k jídlu
- nízký počet bílých krvinek
- nízké hladiny albuminu v krvi (hypoalbuminemie)
- otoky dolní části nohou nebo rukou (periferní otok)
- snížení tělesné hmotnosti
- horečka (pyrexie)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- porucha trávení (dyspepsie)
- větší množství slin (hypersekrece slin)
- zvýšený krevní tlak (hypertenze)
- zimnice

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vyloy uchovávat

Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra jsou zodpovědní za uchovávání tohoto přípravku a správnou likvidaci veškerého nepoužitého přípravku. Následující informace jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neuchovávejte nespotřebovaný zbylý obsah otevřených jednodávkových injekčních lahviček pro dalšího použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vyloy obsahuje

- Léčivou látkou je zolbetuximab.
- Jedna injekční lahvička se 100 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 100 mg zolbetuximabu.
- Jedna injekční lahvička s 300 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 300 mg zolbetuximabu.
- Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 20 mg zolbetuximabu.
- Dalšími složkami jsou arginin, kyselina fosforečná (E 338), sacharóza a polysorbát 80 (E 433) (viz bod 2 „Přípravek Vyloy obsahuje polysorbát 80“).

Jak přípravek Vyloy vypadá a co obsahuje toto balení

Vyloy prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

Přípravek Vyloy je dodáván v krabičkách obsahujících 1 nebo 3 skleněné injekční lahvičky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemsko

Výrobce

Astellas Ireland Co. Limited
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: +359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: +34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: +385 1670 0102

Ireland

Astellas Pharma Co., Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/YYYY

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pokyny pro přípravu a podání

Rekonstituce v jednodávkové injekční lahvičce

- Postupujte podle pokynů pro správné zacházení s protinádorovými léčivými přípravky a jejich likvidaci.
- K rekonstituci a přípravě roztoků použijte příslušnou aseptickou techniku.
- Doporučenou dávku vypočítejte na základě plochy povrchu těla pacienta a podle ní určete počet potřebných injekčních lahviček.
- Rekonstituujte injekční lahvičku níže popsáním způsobem. Je-li to možné, ved'te proud sterilní vody pro injekci podél stěn injekční lahvičky, ne přímo na lyofilizovaný prášek.
 - a. 100mg injekční lahvička: pomalým přidáváním 5 ml sterilní vody pro injekci se získá rekonstituovaný roztok obsahující 20 mg/ml zolbetuximabu.
 - b. 300mg injekční lahvička: pomalým přidáváním 15 ml sterilní vody pro injekci se získá rekonstituovaný roztok obsahující 20 mg/ml zolbetuximabu.
- Rekonstituovaný roztok obsahuje 20 mg/ml zolbetuximabu.
- Pomalým krouživým pohybem míchejte každou injekční lahvičku, dokud se obsah zcela nerozpustí. Nechte obsah rekonstituovaných injekčních lahviček odstát. Vizualně ověřte, že se v roztoku nenachází žádné bubliny. Injekční lahvičku(y) neprotřepávejte.
- Vizualně ověřte, že se v roztoku nenachází žádné částice a nedošlo ke změně barvy. Rekonstituovaný roztok musí být čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý a bez viditelných částic. Zlikvidujte všechny injekční lahvičky s viditelnými částicemi nebo odlišnou barvou.
- Na základě vypočtené dávky musí být dané množství rekonstituovaného roztoku z injekční lahvičky (injekčních lahviček) ihned přidáno do infuzního vaku. Tento přípravek neobsahuje konzervační látku.

Naředění v infuzním vaku

- Natáhněte množství rekonstituovaného roztoku odpovídající vypočtené dávce z injekční lahvičky (injekčních lahviček) a přeneste je do infuzního vaku.
- Nařeďte injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Velikost infuzního vaku musí umožňovat dostatečné naředění k dosažení finální koncentrace 2 mg/ml zolbetuximabu.

Naředěný roztok zolbetuximabu je kompatibilní s vaky pro intravenózní infuzi složenými z polyethylenu (PE), polypropylenu (PP), polyvinylchloridu (PVC) s příměsí buď plastifikátoru [Di-(2-ethylhexyl)ftalát (DEHP) nebo trioctyltrimellitátu (TOTM)], ethylenpropylenového kopolymeru, kopolymeru ethylenvinylacetátu (EVA), PP a kopolymeru styren-ethylen-butylen-styrenu, nebo skla (lahve pro podání), a s infuzními sety složenými z PE, polyuretan (PU), PVC s příměsí buď plastifikátoru [DEHP, TOTM nebo Di(2-ethylhexyl) tereftalát], polybutadienu (PB), nebo PP modifikovaného elastomerem s in-line filtračními membránami (velikost pórů 0,2 µm) složenými z polyethersulfonu (PES) nebo polysulfonu.

- Promíchejte naředěný roztok opatrným převrácením. Vak neprotřepávejte.
- Před použitím vizualně ověřte, že se v infuzním vaku nenachází žádné částice. Naředěný roztok nesmí obsahovat žádné viditelné částice. Pokud částice zpozorujete, infuzní vak nepoužívejte.
- Zlikvidujte veškerý nevyužitý objem zbylý v jednodávkových injekčních lahvičkách.

Podání

- Nepodávejte další léčivé přípravky stejnou infuzní linkou.
- Infuzi začněte ihned podávat intravenózní linkou a podávejte ji po dobu minimálně 2 hodin. Nepodávejte jako intravenózní push nebo bolus.

Nebyly zjištěny žádné inkompatibility s uzavřenými přenosovými systémy složenými z PP, PE, nerezové oceli, silikonu (pryž/olej/pryskyřice), polyizoprenu, PVC nebo s příměsí plastifikátoru [TOTM], kopolymeru akrylonitril-butadienstyrenu (ABS), kopolymeru methylnmethakrylátu-ABS, termoplastického elastomeru, polytetrafluorethylenu, polykarbonátu, PES, akrylového kopolymeru, polybutylentereftalátu, PB nebo kopolymeru EVA.

Nebyly zjištěny žádné inkompatibility s centrálními porty složenými ze silikonové pryže, slitin titanu nebo PVC s příměsí plastifikátoru [TOTM].

- Při podávání je doporučeno používat in-line filtry (velikost pórů 0,2 µm a výše uvedené materiály).

Likvidace

Přípravek Vyloy je určen pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.