

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vyloy 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Vyloy 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Vyloy 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 100 mg zolbetuximabot tartalmaz injekciós üvegenként.

Vyloy 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 300 mg zolbetuximabot tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldás után az oldat 20 mg zolbetuximabot tartalmaz milliliterenként.

A zolbetuximabot kínaihörcsög-ovariumsejtekből állítják elő rekombináns-DNS-technológiával.

Ismert hatású segédanyag

A koncentrátum 0,21 mg poliszporbát 80-at tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy törtfehér színű liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vyloy fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinálva lokálisan előrehaladott, nem reszekábilis, vagy metasztatikus, HER2-negatív, a gyomor vagy a gastro-oesophagealis junctio (GEJ) területén kialakult adenocarcinoma elsővonalbeli kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknél a tumor Claudin (CLDN) 18.2-pozitív (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvosnak kell felírnia, megkezdnie és felügyelnie. A túlérzékenységi reakciók és/vagy anaphylaxiás reakciók kezeléséhez szükséges erőforrásoknak rendelkezésre kell állniuk.

Betegek kiválasztása

A kezelésre alkalmas betegeknek CLDN18.2-pozitív tumorstátusszal kell rendelkezniük, amely definíció szerint azt jelenti, hogy immunhisztokémiai festéssel a tumorsejtek $\geq 75\%$ -ának kell közepesen erős vagy erős membrán-CLDN18-expressziót mutatniuk, és amit CE-jelöléssel ellátott, az adott célra kifejlesztett IVD (*in vitro* diagnosztikai eszköz) használatával értékelnek. Ha CE-jelöléssel ellátott IVD nem áll rendelkezésre, egyéb validált tesztet kell használni.

Adagolás

Az alkalmazás előtt

Ha a beteg hányingert és/vagy hányást tapasztal a zolbetuximab alkalmazása előtt, a tüneteket az első infúzió beadását megelőzően ≤ 1 -es fokozatúra kell mérsékelni.

A betegeknél a zolbetuximab minden egyes infúziója előtt hányáscsillapítók (pl. NK-1-receptor-antagonisták és 5-HT3-receptor-antagonisták, valamint a javallatoknak megfelelően egyéb gyógyszerek) kombinációjával végzett premedikáció alkalmazandó.

A hányinger és a hányás kezelése érdekében fontos a hányáscsillapítók kombinációjával történő premedikáció, melyek segítségével megelőzhető a zolbetuximab-kezelés idő előtti megszakítása (lásd 4.4 pont). A helyi kezelési irányelvek szerinti szisztémás kortikoszteroidokkal történő premedikáció szintén megfontolandó, különösen a zolbetuximab első infúziója előtt.

Ajánlott dózis

A zolbetuximab telítő és fenntartó dózisaihoz az ajánlott adagot a testfelszín alapján kell kiszámolni, az 1. táblázat szerint.

1. táblázat: Ajánlott zolbetuximab-dózisok testfelszín alapján

Egyszeri telítő dózis	Fenntartó dózisok	Kezelés időtartama
Az 1. ciklus 1. napján ^a , 800 mg/m ² intravénásan A zolbetuximab fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban alkalmazandó (lásd 5.1 pont) ^b	Az egyszeri telítő dózis után 3 héttel kezdve, 600 mg/m ² intravénásan, 3 hetente vagy az egyszeri telítő dózis után 2 héttel kezdve, 400 mg/m ² intravénásan, 2 hetente A zolbetuximab fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban alkalmazandó (lásd 5.1 pont) ^b	A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig

- A zolbetuximab-kezelés ciklusainak időtartama az adott kemoterápiás alapkezelés függvényében határozandó meg (lásd 5.1 pont).
- A kemoterápiára vonatkozó adagolási információkat lásd a fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápia alkalmazási előírásában.

Dózismódosítások

A zolbetuximab esetében nem javasolt a dóziscsökkentés. A mellékhatások az infúziós sebesség csökkentésével, illetve a zolbetuximab-kezelés felfüggesztésével és/vagy leállításával kezelendők, a 2. táblázat szerint.

2. táblázat: Dózismódosítások a zolbetuximab esetében

Mellékhatás	Súlyosság ^a	Dózismódosítás
Túlérzékenységi reakciók	Anaphylaxiás reakció, gyanított anaphylaxis, 3-as vagy 4-es fokozatú	Azonnal állítsa le az infúziót és hagyja abba a kezelést.
	2-es fokozatú	Függesseze fel az infúzió adagolását $\leq$ 1-es fokozatúra mérséklődésig, majd folytassa a hátralevő rész beadását csökkentett infúziós sebesség ^b mellett. A következő infúzió előtt antihisztaminokkal végzett premedikáció szükséges, az infúzió pedig a 3. táblázatban megadott infúziós sebesség szerint alkalmazandó.
Infúzióval összefüggő reakció	3-as vagy 4-es fokozatú	Azonnal állítsa le az infúziót és hagyja abba a kezelést.
	2-es fokozatú	Függesseze fel az infúzió adagolását $\leq$ 1-es fokozatúra mérséklődésig, majd folytassa a hátralevő rész beadását csökkentett infúziós sebesség ^b mellett. A következő infúzió előtt antihisztaminokkal végzett premedikáció szükséges, az infúzió pedig a 3. táblázatban megadott infúziós sebesség szerint alkalmazandó.
Hányinger	2-es vagy 3-as fokozatú	Függesseze fel az infúzió adagolását $\leq$ 1-es fokozatúra mérséklődésig, majd folytassa a hátralevő rész beadását csökkentett infúziós sebesség ^b mellett. A következő infúziónál a 3. táblázatban megadott infúziós sebesség alkalmazandó.
Hányás	4-es fokozatú	Véglegesen állítsa le a kezelést.
	2-es vagy 3-as fokozatú	Függesseze fel az infúzió adagolását $\leq$ 1-es fokozatúra mérséklődésig, majd folytassa a hátralevő rész beadását csökkentett infúziós sebesség ^b mellett. A következő infúziónál a 3. táblázatban megadott infúziós sebesség alkalmazandó.

- A toxicitás besorolása a National Cancer Institute (Nemzeti Rákkutató Intézet) által kidolgozott Common Terminology Criteria for Adverse Events (a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai) 4.03-as változata (NCI-CTCAE v4.03) szerint történt, ahol az 1-es fokozatú enyhe, a 2-es fokozatú mérsékelt, a 3-as fokozatú súlyos, a 4-es fokozatú pedig életveszélyes.
- A csökkentett infúziós sebességet az orvos klinikai megítélése szerint kell meghatározni a beteg toleranciája, a toxicitás súlyossága és a korábban tolerált infúziós sebesség alapján (a betegek monitorozására vonatkozó ajánlásokat lásd a 4.4 pontban).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség dózismódosításra 65 éves vagy idősebb betegeknél (lásd 5.2 pont). Zolbetuximab-kezelésben részesült 75 éves és idősebb betegekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Veseelégtelenség

Nincs szükség dózismódosításra enyhe (kreatinin-clearance $[CrCL] \geq 60 - < 90$ ml/perc) vagy közepesen súlyos ($CrCL \geq 30 - < 60$ ml/perc) veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Nem került megállapításra dózismódosítási javaslat súlyos veseelégtelenségben ($CrCL \geq 15 - < 30$ ml/perc) szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

Nincs szükség dózismódosításra enyhe májelégtelenségben (összbilirubin $[TB] \leq$ a normálérték felső határa $[ULN]$ és glutamát-oxálacetát-transzamináz $[GOT] > ULN$; vagy $TB > 1$, de legfeljebb $1,5 \times ULN$, és emellett bármilyen GOT-szint) szenvedő betegeknél. Nem került megállapításra dózismódosítási javaslat közepesen súlyos ($TB > 1,5$, de legfeljebb $3 \times ULN$, és emellett bármilyen GOT-szint) vagy súlyos ($TB > 3$, de legfeljebb $10 \times ULN$, és emellett bármilyen GOT-szint) májelégtelenségben szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A zolbetuximabnak gyermekeknél és serdülőknél a gyomor vagy a gastro-oesophagealis junctio (GEJ) területén kialakult adenocarcinoma javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A zolbetuximab intravénásan alkalmazandó. Az ajánlott dózist intravénás infúzió formájában kell beadni, az alkalmazás időtartamának legalább 2 órának kell lennie. A gyógyszer tilos intravénás lökés vagy bólus injekció formájában beadni.

Ha a zolbetuximab, valamint a fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápia beadása ugyanazon a napon történik, a zolbetuximabot kell először beadni.

A lehetséges mellékhatások minimalizálása érdekében minden infúziót javasolt kisebb sebességgel indítani az első 30–60 percben, majd az infúzió további részében a tolerancia függvényében fokozatosan növelni (lásd 3. táblázat).

Ha az infúzió beadási ideje hosszabb, mint a szobahőmérsékleten (≤ 25 °C) való tárolás javasolt ideje (az infúziós oldat elkészültétől számolt 8 óra), az infúziós zsákot hulladékba kell helyezni és új infúziós zsákot kell előkészíteni az infúzió folytatásához (a javasolt tárolási időket lásd a 6.3 pontban).

3. táblázat: Javasolt infúziós sebesség az egyes zolbetuximab-infúziókhoz

Zolbetuximab-dózis		Infúziós sebesség	
		Első 30–60 perc	Infúzióból hátralevő idő ^b
Egyszeri telítő dózis (1. ciklus, 1. nap) ^a	800 mg/m ²	75 mg/m ² /óra	150–300 mg/m ² /óra
Fenntartó dózisok	600 mg/m ² 3 hetente vagy 400 mg/m ² 2 hetente	75 mg/m ² /óra vagy 50 mg/m ² /óra	150–300 mg/m ² /óra vagy 100–200 mg/m ² /óra

- A zolbetuximab-kezelés ciklusainak időtartama az adott kemoterápiás alapkezelés függvényében határozandó meg (lásd 5.1 pont).
- Amennyiben az első 30–60 perc során nem jelentkeznek mellékhatások, az infúziós sebesség a tolerancia függvényében fokozatosan növelhető.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Túlérzékenységi reakciók

Klinikai vizsgálatokban a fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban zolbetuximabot kapó betegeknél előfordultak túlérzékenységi reakciók, ideértve anaphylaxiás reakciókat és gyógyszerrel szembeni túlérzékenységet (lásd 4.8 pont).

A betegeket a zolbetuximab-infúzió beadása közben és azt követően (legalább 2 órán át, vagy – ha klinikailag indokolt – ennél hosszabb ideig) monitorozni kell az anaphylaxisra utaló tünetekkel és jelekkel (urticaria, ismétlődő köhögés, sípolás és torokszorítás / hangszín megváltozása) járó túlérzékenységi reakciók észlelése érdekében.

A túlérzékenységi reakciókat a 2. táblázatban javasolt dózismódosításokkal kell kezelni.

Infúzióval összefüggő reakciók

A fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban alkalmazott zolbetuximab klinikai vizsgálataiban infúzióval összefüggő reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

A betegeket monitorozni kell az infúzióval összefüggő reakciók, köztük a hányinger, hányás, hasi fájdalom, fokozott nyáleválasztás, láz, mellkasi diszkomfort, hidegrázás, hátfájás, köhögés és hypertensio észlelése érdekében. Ezek a jelek és tünetek általában visszafordíthatók az infúzió felfüggesztésével.

Az infúzióval összefüggő reakciókat a 2. táblázatban javasolt dózismódosításokkal kell kezelni.

Hányinger és hányás

Klinikai vizsgálatok során a fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban alkalmazott zolbetuximabbal összefüggő leggyakoribb gastrointestinalis mellékhatások a hányinger és a hányás voltak (lásd 4.8 pont).

A hányinger és hányás megelőzése érdekében a zolbetuximab minden egyes infúziója előtt hányáscsillapítók kombinációjával végzett előkezelés javasolt (lásd 4.2 pont).

A betegeket az infúzió során és azt követően monitorozni kell, és a szokásos ellátásnak megfelelően kell kezelni, többek között hányáscsillapítókkal vagy folyadékpótlással, amint az klinikailag indokolt.

A hányingert és hányást a 2. táblázatban javasolt dózismódosításokkal kell kezelni.

A zolbetuximab-kezelés megkezdése előtti kockázatcsökkentő intézkedések

A fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban alkalmazott zolbetuximab-kezelés előtt a felíró orvosoknak értékelniük kell az adott betegnél az emésztőrendszeri toxicitást. Fontos a hányinger és hányás proaktív kezelése a zolbetuximab és/vagy a kemoterápia csökkent expozíciója lehetséges kockázatának mérséklése érdekében.

A hányinger és hányás megelőzése érdekében a zolbetuximab minden egyes infúziója előtt hányáscsillapítók kombinációjával végzett előkezelés javasolt. Az infúzió során a betegeket szorosan monitorozni kell, az infúzió megszakításával és/vagy az infúziós sebesség csökkentésével pedig folyamatosan kezelni kell az emésztőrendszeri toxicitást, ezzel minimalizálva a súlyos mellékhatások, illetve a kezelés idő előtti megszakításának kockázatát. A betegeket az infúzió során és azt követően monitorozni kell, és a szokásos ellátásnak megfelelően kell kezelni, ideértve hányáscsillapítókat vagy folyadékpótlást, amennyiben az klinikailag indokolt.

Klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

A klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél teljes vagy részleges gyomorkimeneti elzáródás, pozitív HIV- (humán immundeficiencia vírus) teszteredmény, ismert aktív hepatitis B- vagy C-fertőzés, jelentős cardiovascularis betegség (pl. New York Heart Association szerinti III. vagy IV. stádiumú pangásos szívelégtelenség, jelentős ventricularis arrhythmia, férfiaknál > 450 msec-os, nőknél > 470 msec-os QTc-szakasz) vagy a kórtörténetben központi idegrendszeri metasztázisok voltak jelen.

Segédanyagokra vonatkozó információk

Ez a gyógyszer 1,05 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 100 mg-os injekciós üvegenként, valamint 3,15 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 300 mg-os injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

Ez a gyógyszer nem tartalmaz nátriumot, azonban a zolbetuximabot 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldattal kell hígítani az alkalmazás előtt, és ezt figyelembe kell venni a beteg napi nátriumbevitelének szempontjából.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A zolbetuximabbal nem végeztek hivatalos farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat. Mivel a zolbetuximab katabolizmus útján ürül ki a keringésből, nem várhatók gyógyszerek közötti metabolikus interakciók.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Elővigyázatosságból a fogamzóképes nőknek azt kell tanácsolni, hogy a kezelés alatt alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást a terhesség megelőzése érdekében.

Terhesség

A zolbetuximab terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Egy állatokkal végzett reprodukciós és fejlődési vizsgálatban, melynek keretében vemhes egereknek az organogenesis szakaszában zolbetuximabot adtak be intravénásan, nem figyeltek meg káros hatásokat (lásd 5.3 pont). Zolbetuximab csak abban az esetben adható terhes nőknek, ha az előny felülmúlja a potenciális kockázatot.

Szoptatás

Nem állnak rendelkezésre adatok a zolbetuximab humán anyatejben való jelenlétéről, illetve az anyatejjel táplált újszülöttről/csecsemőről vagy a tejtermelésre gyakorolt hatásokról. Mivel ismert, hogy az antitestek kiválasztódhatnak a humán anyatejbe, továbbá tekintettel a súlyos mellékhatások anyatejjel táplált újszülöttnél/csecsemőnél történő kialakulásának lehetőségére, a zolbetuximab-kezelés ideje alatt a szoptatás nem javasolt.

Termékenység

Nem végeztek vizsgálatokat a zolbetuximab termékenységre gyakorolt hatásának értékelésére. Következésképpen a zolbetuximab férfi és női termékenységre gyakorolt hatása nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A zolbetuximab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A zolbetuximabbal összefüggésben megfigyelt leggyakoribb mellékhatások a hányinger (77,2%), hányás (66,9%), csökkent étvágy (42%), neutropenia (30,7%), csökkent neutrofilszám (28,4%), testtömegcsökkenés (21,9%), láz (17,4%), hypoalbuminaemia (17,1%), végtagödéma (13,9%), hypertensio (9%), dyspepsia (7,8%), hidegrázás (5,2%), fokozott nyáltermelés (3,8%), infúzióval összefüggő reakció (3,2%) és gyógyszerrel szembeni túlérzékenység (1,6%) voltak.

Súlyos mellékhatások a zolbetuximabbal kezelt betegek 45%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb súlyos mellékhatások a hányás (6,8%), a hányinger (4,9%) és a csökkent étvágy (1,9%) voltak.

Mellékhatások miatt a betegek 20%-a hagyta abba véglegesen a zolbetuximab-kezelést; a kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatások a hányás (3,8%) és a hányinger (3,3%) voltak.

A zolbetuximab-kezelés felfüggesztéséhez vezető mellékhatások a betegek 60,9%-ánál fordultak elő; a kezelés felfüggesztéséhez vezető leggyakoribb mellékhatások a hányás (26,6%), a hányinger (25,5%), a neutropenia (9,8%), a csökkent neutrofilszám (5,9%), a hypertensio (3,2%), a hidegrázás (2,2%), az infúzióval összefüggő reakció (1,6%), a csökkent étvágy (1,6%) és a dyspepsia (1,1%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakoriságának megállapítása két II. fázisú és két III. fázisú vizsgálat adatai alapján történt, melyek keretében 631 beteg kapott legalább egy dózis zolbetuximabot 800 mg/m²-es telítő dózis formájában, amit 600 mg/m²-es fenntartó dózisok követtek 3 hetente, fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban. A betegek zolbetuximab-expozíciójának medián időtartama 174 nap volt (tartomány: 1–1791 nap).

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások gyakorisági kategória szerinti felsorolása alább látható. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

4.Táblázat: Mellékhatások

MedDRA-szervrendszer	Mellékhatás	Gyakorisági kategória
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	neutropenia	Nagyon gyakori
	csökkent neutrofilszám	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	gyógyszer-túlérzékenység	Gyakori
	anaphylaxiás reakció	Nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	hypoalbuminaemia	Nagyon gyakori
	csökkent étvágy	
Érbetegségek és tünetek	hypertensio	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányás	Nagyon gyakori
	hányinger	
	dyspepsia	Gyakori
	fokozott nyáleválasztás	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz	Nagyon gyakori
	végtagödéma	
	hidegrázás	Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	testtömegcsökkenés	Nagyon gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	infúzióval összefüggő reakció	Gyakori

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Túlérzékenységi reakciók

Az integrált biztonságossági elemzés szerint a fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban alkalmazott zolbetuximabbal összefüggő (bármely fokozatú) anaphylaxiás reakció 0,5%-os, a gyógyszer-túlérzékenység pedig 1,6%-os gyakorisággal fordult elő.

A fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban alkalmazott zolbetuximabbal összefüggésben súlyos (3-as fokozatú) anaphylaxiás reakció 0,5%-os, súlyos (3-as fokozatú) gyógyszer-túlérzékenység pedig 0,2%-os gyakorisággal fordult elő.

Az anaphylaxiás reakció a betegek 0,3%-ánál vezetett a zolbetuximab-kezelés végleges leállításához. Gyógyszer-túlérzékenység miatt a betegek 0,3%-ánál volt szükség a zolbetuximab-kezelés felfüggesztésére. A zolbetuximab vagy a fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápia infúziós sebességének csökkentésére gyógyszer-túlérzékenység miatt a betegek 0,2%-ánál volt szükség.

Infúzióval összefüggő reakció

Az integrált biztonságossági elemzés szerint a fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban alkalmazott zolbetuximabhoz kapcsolódó, bármely fokozatú, infúzióval összefüggő reakció 3,2%-os gyakorisággal fordult elő.

A fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban alkalmazott zolbetuximabhoz kapcsolódó súlyos (3-as fokozatú), infúzióval összefüggő reakció a betegek 0,5%-ánál fordult elő.

Infúzióval összefüggő reakció a betegek 0,5%-ánál vezetett a zolbetuximab végleges leállításához, 1,6%-uknál pedig a kezelés felfüggesztéséhez. A zolbetuximab vagy a fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápia infúziós sebességének csökkentésére infúzióval összefüggő reakció miatt a betegek 0,3%-ánál volt szükség.

Hányinger és hányás

Az integrált biztonságossági elemzés szerint a fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban alkalmazott zolbetuximabbal összefüggő, bármely fokozatú hányinger 77,2%-os, bármely fokozatú hányás pedig 66,9%-os gyakorisággal fordult elő. Hányinger és hányás a kezelés első ciklusában nagyobb gyakorisággal fordult elő, a későbbi kezelési ciklusokkal azonban az incidencia csökkent. A fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban alkalmazott zolbetuximab mellett a hányinger és hányás kialakulásig eltelt medián idő 1 nap volt. A hányinger medián időtartama 3 nap, míg a hányás medián időtartama 1 nap volt a fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinált zolbetuximab alkalmazása esetén.

A fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban alkalmazott zolbetuximabbal összefüggő súlyos (3-as fokozatú) hányinger 11,6%-os, a súlyos hányás pedig 13,6%-os gyakorisággal fordult elő.

Hányinger a betegek 3,3%-ánál vezetett a zolbetuximab-kezelés végleges leállításához, 25,5%-uknál pedig a kezelés felfüggesztéséhez. Hányás a betegek 3,8%-ánál vezetett a zolbetuximab végleges leállításához, 26,1%-uknál pedig a kezelés felfüggesztéséhez. A zolbetuximab vagy a fluoropirimidin- és platinatartalmú kemoterápia infúziós sebességének csökkentésére hányinger miatt a betegek 9,7%-ánál, hányás miatt pedig 7,8%-uknál volt szükség.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a beteget szorosan monitorozni kell a mellékhatások észlelése érdekében, és adott esetben szupportív kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb monoklonális antitestek és antitest-gyógyszer konjugátumok, ATC kód: L01FX31

Hatásmechanizmus

A zolbetuximab egy (egér/humán IgG1) kiméra monoklonális antitest, amely a CLDN18.2 nevű, „tight junction” típusú sejtkapcsoló molekulát célozza. A nem klinikai adatok arra utalnak, hogy a zolbetuximab szelektíven kötődik a CLDN18.2-vel transzfektált vagy a CLDN18.2-t endogén módon expresszáló sejtvonalakhoz. A zolbetuximab antitest-dependens celluláris citotoxicitás (ADCC) és komplement-dependens citotoxicitás (CDC) révén csökkenti a CLDN18.2-pozitív sejteket számát. A citotoxikus gyógyszerekről kimutatták, hogy növelik a CLDN18.2-expressziót a humán daganatos sejteken, és fokozzák a zolbetuximab által indukált ADCC-t és CDC-t.

Farmakodinámiás hatások

A hatásosság és biztonságosság expozíció–válasz elemzése alapján, amit a lokálisan előrehaladott, nem reszekábilis vagy metasztatikus, HER2-negatív, a gyomor vagy a GEJ területén kialakult, CLDN18.2-pozitív adenocarcinomában szenvedő betegeknél végeztek, nem várhatók klinikailag jelentős eltérések a hatásosságban vagy a biztonságosságban a zolbetuximab 800/400 mg/m² (kéthetente) dózisa és a 800/600 mg/m² (háromhetente) dózisa között.

Immunogenitás

Két III. fázisú vizsgálat adatain végzett egyesített elemzés alapján az immunogenitás összesített incidenciája 9,5% volt (a mFOLFOX6/CAPOX-szal kombinált, 800/600 mg/m² [3 hetente] zolbetuximabbal kezelt 485 betegből 46-nál mutattak ki gyógyszerellenes antitesteket [anti-drug antibodies, ADA-k]). A neutralizáló antitestek incidenciája 3,3% volt (485 betegből 16-nál mutatták ki). Az ADA-k alacsony mértékű előfordulása miatt bizonytalan, hogy ezek az antitestek milyen hatással vannak a zolbetuximab farmakokinetikájára, biztonságosságára és/vagy hatásosságára.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Gyomor vagy GEJ területén kialakult adenocarcinoma

SPOTLIGHT (8951-CL-0301) és GLOW (8951-CL-0302) vizsgálat

A kemoterápiával kombinációban alkalmazott zolbetuximab biztonságosságát és hatásosságát két III. fázisú, kettős vak, randomizált, multicentrikus vizsgálatban értékelték, melybe 1072 olyan, lokálisan előrehaladott, nem reszekábilis vagy metasztatikus, HER2-negatív, a gyomor vagy a GEJ területén kialakult adenocarcinomában szenvedő beteget vontak be, akinél a tumor CLDN18.2-pozitív. A CLDN18.2-pozitivitást (ami definíció szerint azt jelenti, hogy a daganatos sejtek $\geq 75\%$ -a mutat mérsékelt vagy erős membrános CLDN18-festődést) az összes beteg esetében a gyomor vagy GEJ területén található tumorból vett szövetmintán végzett immunhisztokémiai vizsgálattal állapították meg központi laboratóriumban végzett VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx teszttel.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták zolbetuximab plusz kemoterápia (n = 283 a SPOTLIGHT vizsgálatban, n = 254 a GLOW vizsgálatban), vagy placebo plusz kemoterápia kombinációjára (n = 282 a SPOTLIGHT vizsgálatban, n = 253 a GLOW vizsgálatban). A zolbetuximabot intravénásan adták be 800 mg/m²-es telítő dózisban (az 1. ciklus 1. napján), amit háromhetente adott 600 mg/m²-es fenntartó dózisok követtek mFOLFOX6-tal (oxaliplatin, folinsav és fluorouracil) vagy CAPOX-szal (oxaliplatin és kapecitabin) kombinációban.

A SPOTLIGHT vizsgálatban a betegek 1–12 alkalommal kaptak mFOLFOX6-kezelést (85 mg/m² oxaliplatin, 400 mg/m² folinsav [leukovorin vagy helyi ekvivalens], 400 mg/m² fluorouracil bólus injekció formájában és 2400 mg/m² fluorouracil folyamatos infúzió formájában) a 42 napos ciklusok 1., 15. és 29. napján. A 12 kezelést követően a betegek a vizsgálóorvos megítélésétől függően folytathatták a zolbetuximabbal, az 5-fluorouracillal és a folinsavval (leukovorinnal vagy helyi ekvivalens szerrel) végzett kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig.

A GLOW vizsgálatban a betegek 1–8 alkalommal kaptak CAPOX-kezelést (a 21 napos ciklusok 1. napján 130 mg/m² oxaliplatint, az 1–14. napon 1000 mg/m² kapecitabint). A nyolc oxaliplatin-kezelést követően a betegek a vizsgálóorvos megítélésétől függően folytathatták a zolbetuximabbal és a kapecitabinnal végzett kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig.

A kiindulási jellemzők a két vizsgálat esetében általában hasonlóak voltak, az ázsiai vs. nem ázsiai betegek arányának kivételével.

A SPOTLIGHT vizsgálatban a betegek medián életkora 61 év volt (tartomány: 20–86); 62%-uk volt férfi; 53%-uk kaukázusi, 38%-uk ázsiai; 31% származott Ázsiából, 69% pedig Ázsián kívülről. A betegek Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport) szerinti teljesítménypontszáma a kiinduláskor 0 (43%) vagy 1 (57%) volt. A betegek átlagos testfelszíne 1,7 m² volt (tartomány: 1,1–2,5). A diagnózis óta eltelt medián idő 56 nap volt (tartomány: 2–5366); a tumorok 36%-a diffúz volt, 24%-a intestinalis; a betegek 76%-ának a gyomor területén, 24%-uknak a GEJ területén kialakult adenocarcinómája volt; a betegségek 16%-a lokálisan előrehaladott, 84%-a metasztatikus volt.

A GLOW vizsgálatban a betegek medián életkora 60 év volt (tartomány: 21–83); 62%-uk volt férfi; 37%-uk kaukázusi, 63%-uk ázsiai; 62% származott Ázsiából, 38% pedig Ázsián kívülről. A betegek ECOG-féle teljesítménypontszáma a kiinduláskor 0 (43%) vagy 1 (57%) volt. A betegek átlagos testfelszíne 1,7 m² volt (tartomány: 1,1–2,3). A diagnózis óta eltelt medián idő 44 nap volt (tartomány: 2–6010); a tumorok 37%-a diffúz volt, 15%-a intestinalis; a betegek 84%-ának a gyomor területén, 16%-uknak a GEJ területén kialakult adenocarcinómája volt; a betegségek 12%-a lokálisan előrehaladott, 88%-a metasztatikus volt.

Az elsődleges hatásossági végpont a független értékelőbizottság (independent review committee, IRC) által a RECIST v1.1 kritériumai szerint értékelt progressziómentes túlélés (PFS) volt. A fő másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt. Az egyéb másodlagos végpontok közé tartozott az IRC által a RECIST v1.1 szerint értékelt objektív válaszarány (objective response rate, ORR) és válasz időtartama (duration of response, DOR).

Az elsődleges (végső PFS- és időközi OS-) elemzés során a SPOTLIGHT vizsgálat statisztikailag jelentős PFS-előnyt (IRC általi értékelés szerint) és OS-előnyt igazolt az mFOLFOX6-tal kombinációban zolbetuximabot kapó betegeknél, szemben az mFOLFOX6-tal kombinációban placebót kapó betegekkel. A PFS relatívhazard- (HR) értéke 0,751 (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 0,598; 0,942; egyoldali p-érték = 0,0066), az OS HR-értéke pedig 0,750 (95%-os CI: 0,601; 0,936; egyoldali p-érték = 0,0053) volt.

A SPOTLIGHT vizsgálatra vonatkozóan a frissített PFS- és végső OS-elemzés eredményeit az 5. táblázat, a Kaplan–Meier-féle görbék pedig az 1. és 2. ábra mutatja be.

Az elsődleges (végső PFS- és időközi OS-) elemzés során a GLOW vizsgálat statisztikailag jelentős PFS-előnyt (IRC általi értékelés szerint) és OS-előnyt igazolt a CAPOX-szal kombinációban zolbetuximabot kapó betegeknél, szemben a CAPOX-szal kombinációban placebót kapó betegekkel. A PFS HR-értéke 0,687 (95%-os CI: 0,544; 0,866; egyoldali p-érték = 0,0007), az OS HR-értéke pedig 0,771 (95%-os CI: 0,615; 0,965; egyoldali p-érték = 0,0118) volt.

A GLOW vizsgálatra vonatkozóan a frissített PFS- és végső OS-elemzés eredményeit az 5. táblázat, a Kaplan–Meier-féle görbék pedig az 3. és 4. ábra mutatja be.

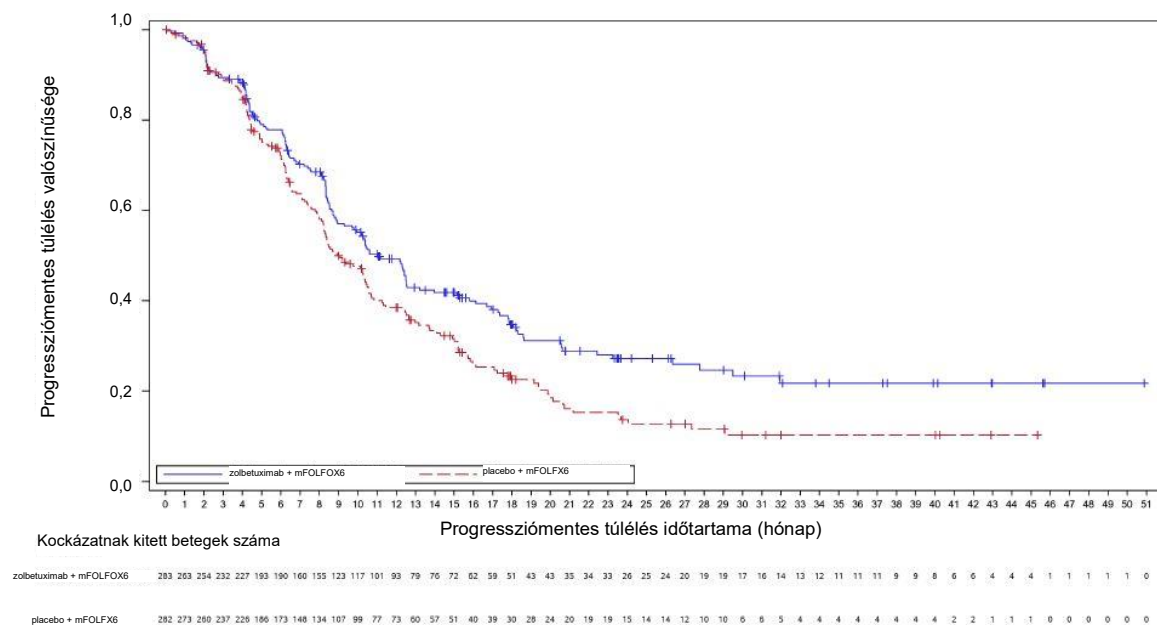
5. táblázat: hatásossági eredmények a SPOTLIGHT, valamint a GLOW vizsgálatban

Végpont	SPOTLIGHT ^a		GLOW ^b	
	Zolbetuximab plusz mFOLFOX6 n = 283	Placebo plusz mFOLFOX6 n = 282	Zolbetuximab plusz CAPOX n = 254	Placebo plusz CAPOX n = 253
Progressziómentes túlélés				
Eseményt tapasztaló betegek száma (%)	159 (56,2)	187 (66,3)	153 (60,2)	182 (71,9)
Hónapok medián száma (95%-os CI) ^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)
Relatív hazard (95%-os CI) ^{d,e}	0,734 (0,591; 0,910)		0,689 (0,552; 0,860)	
Összesített túlélés				
Eseményt tapasztaló betegek száma (%)	197 (69,6)	217 (77,0)	180 (70,9)	207 (81,8)
Hónapok medián száma (95%-os CI) ^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)
Relatív hazard (95%-os CI) ^{d,e}	0,784 (0,644; 0,954)		0,763 (0,622; 0,936)	
Objektív válaszarány (ORR), válasz időtartama (DOR)				
ORR (%) (95%-os CI) ^f	48,1 (42,1; 54,1)	47,5 (41,6; 53,5)	42,5 (36,4; 48,9)	39,1 (33,1; 45,4)
Medián DOR (hónap) (95%-os CI) ^f	9,0 (7,5; 10,4)	8,1 (6,5; 11,4)	6,3 (5,4; 8,3)	6,1 (4,4; 6,3)

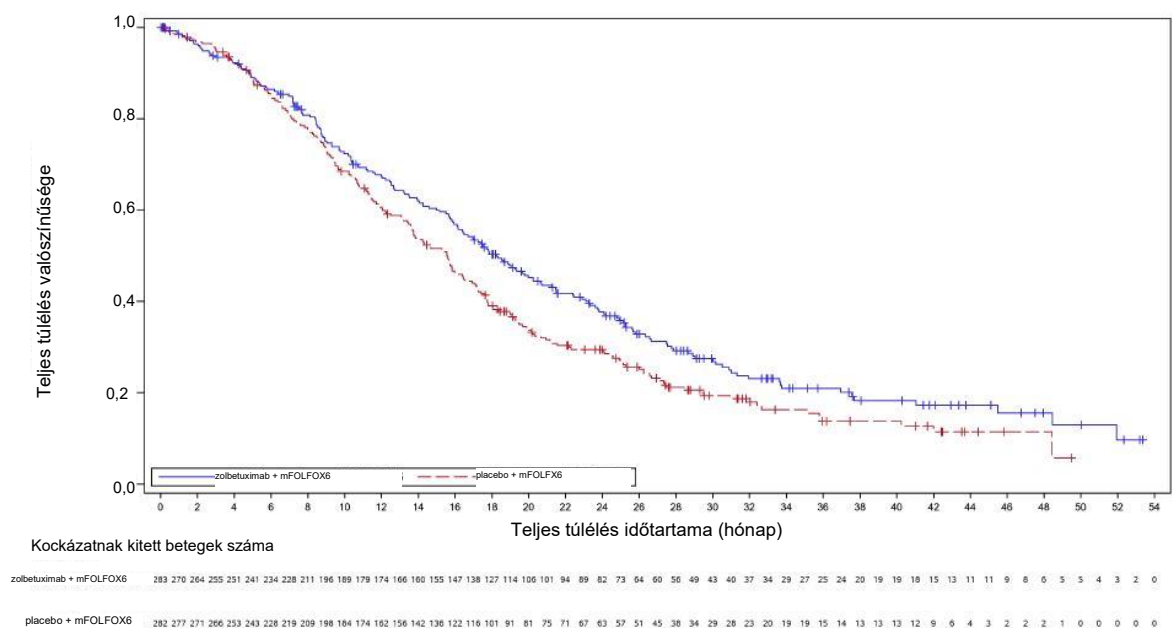
- SPOTLIGHT-adatok lezárásának dátuma: 2023. szeptember 8., medián utánkövetési idő a zolbetuximab plusz mFOLFOX6 karon: 18,0 hónap.
- GLOW-adatok lezárásának dátuma: 2024. január 12., medián utánkövetési idő a zolbetuximab plusz CAPOX karon: 20,6 hónap.
- Kaplan–Meier-becslés alapján.
- Az interaktív választéchnológia és vizsgálati azonosító (SPOTLIGHT/GLOW) szerinti stratifikációs tényezők a régió, a metasztatikus helyek száma és a korábbi gastrectomia voltak.
- A magyarázó változóként a kezelést, régiót, metasztázissal érintett szervek számát és korábbi gastrectomiát használó Cox-féle arányos hazard modell, valamint a vizsgálati azonosító (SPOTLIGHT/GLOW) alapján.
- IRC-értékelés és meg nem erősített válaszok alapján.

Összevont hatásossági elemzést végeztek a SPOTLIGHT és a GLOW vizsgálatok esetén az OS végső és a PFS frissített elemzése alapján. Ez az elemzés arra az eredményre jutott, hogy a medián PFS (IRC általi értékelés szerint) 9,2 hónap (95%-os CI: 8,4; 10,4) volt a zolbetuximabbal kombinált mFOLFOX6-/CAPOX-kezelés esetén, szemben a placebóval kombinált mFOLFOX6-/CAPOX-kezeléssel, ahol a medián PFS 8,2 hónap volt (95%-os CI: 7,6; 8,4) [HR: 0,712; 95%-os CI: 0,610; 0,831]; a medián OS pedig a zolbetuximab és mFOLFOX6-/CAPOX mellett 16,4 hónap volt (95%-os CI: 15,0; 17,9), szemben a placebóval kombinált mFOLFOX6-/CAPOX-kezelés mellett megfigyelt 13,7 hónapos medián OS-sel (95%-os CI: 12,3; 15,3) [HR: 0,774; 95%-os CI: 0,672; 0,892].

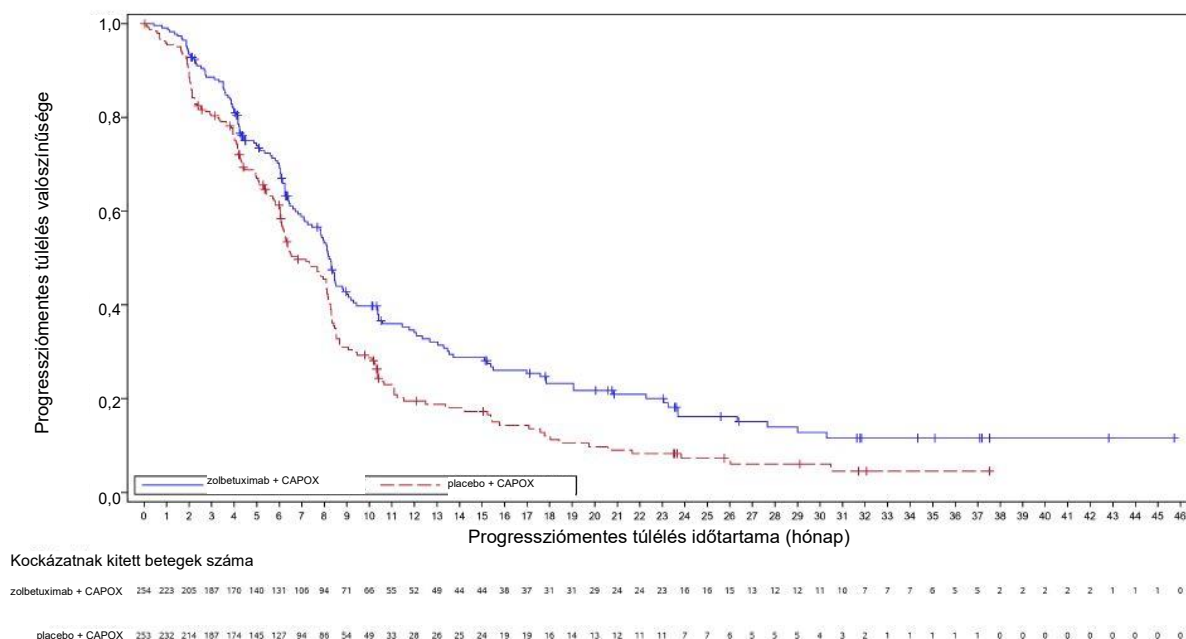
1. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle diagramja, SPOTLIGHT vizsgálat



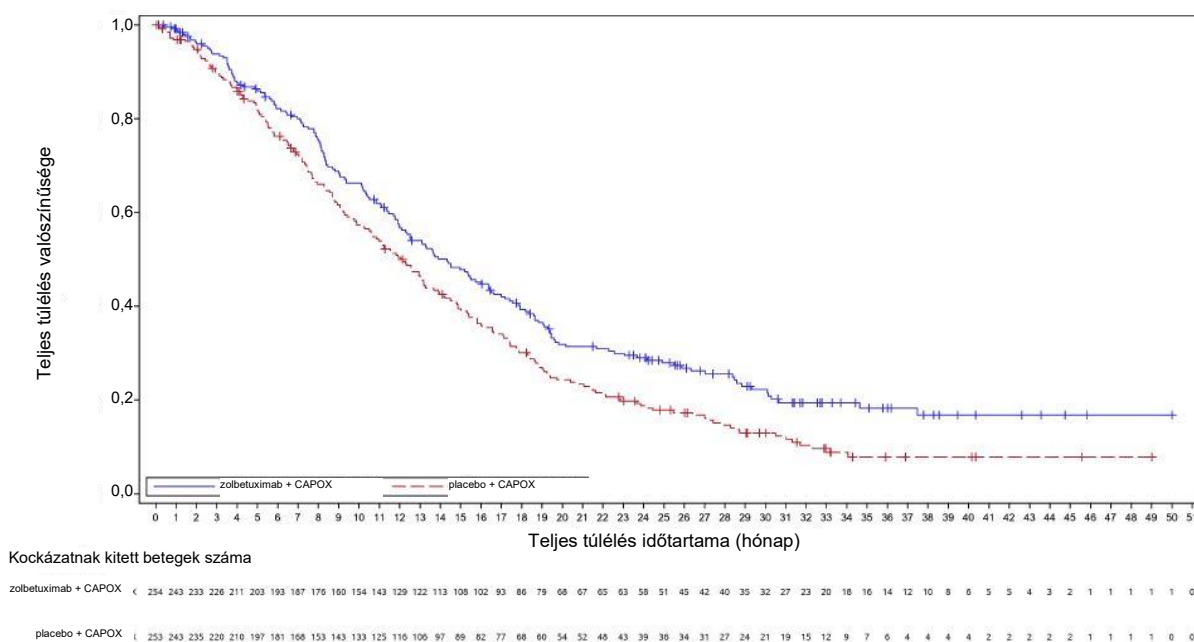
2. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle diagramja, SPOTLIGHT vizsgálat



3. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle diagramja, GLOW vizsgálat



4. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle diagramja, GLOW vizsgálat



A SPOTLIGHT és GLOW vizsgálatok esetében végzett, hatásosságot vizsgáló, feltáró alcsoportelemzések eltéréseket mutattak a PFS- és OS-értékekben a kaukázusi, illetve az ázsiai betegeknél.

A SPOTLIGHT vizsgálatban a kaukázusi betegeknél a zolbetuximabbal kombinált mFOLFOX6-kezelés 0,872 [95%-os CI: 0,653; 1,164] HR-értékű PFS-t (IRC általi értékelés szerint), és 0,940 [95%-os CI: 0,718; 1,231] HR-értékű OS-t eredményezett a placebóval kombinált mFOLFOX6-kezeléssel szemben. Ázsiai betegeknél a zolbetuximabbal kombinált mFOLFOX6-kezelés 0,526 [95%-os CI: 0,354; 0,781] HR-értékű PFS-t (IRC általi értékelés szerint), és 0,636 [95%-os CI: 0,450; 0,899] HR-értékű OS-t eredményezett a placebóval kombinált mFOLFOX6-kezeléssel szemben. A GLOW vizsgálatban a kaukázusi betegeknél a zolbetuximabbal kombinált CAPOX-kezelés 0,891 [95%-os CI:

0,622; 1,276] HR-értékű PFS-t (IRC általi értékelés szerint), és 0,805 [95%-os CI: 0,579; 1,120] HR-értékű OS-t eredményezett a placebóval kombinált CAPOX-kezeléssel szemben. Ázsiai betegeknél a zolbetuximabbal kombinált CAPOX-kezelés 0,616 [95%-os CI: 0,467; 0,813] HR-értékű PFS-t (IRC általi értékelés szerint), és 0,710 [95%-os CI: 0,549; 0,917] HR-értékű OS-t eredményezett a placebóval kombinált CAPOX-kezeléssel szemben.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a zolbetuximab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gyomor- vagy GEJ-tájéki adenocarcinoma kezelésére vonatkozóan (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Intravénás alkalmazást követően a zolbetuximab a $33 \text{ mg/m}^2 - 1000 \text{ mg/m}^2$ tartományba eső dózisok mellett dózisarányos farmakokinetikai tulajdonságokat mutatott. A 800 mg/m^2 , majd háromhetente alkalmazott 600 mg/m^2 dózis mellett a dinamikus egyensúlyi állapot a 24. hétre alakult ki, a $C_{\max}$ átlagos értéke (SD) $453 (82) \mu\text{g/ml}$ volt, az AUC_{tau} átlagos értéke (SD) pedig $4125 (1169) \text{ nap} \cdot \mu\text{g/ml}$ volt, populációs farmakokinetikai elemzés alapján. A korábbi populációs farmakokinetikai elemzés alapján a 800 mg/m^2 , majd kéthetente alkalmazott 600 mg/m^2 dózis mellett a dinamikus egyensúlyi állapot várhatóan a 22. hétre alakul ki, átlagos $C_{\max}$ -érték (SD) $359 (68) \mu\text{g/ml}$ és átlagos AUC_{tau} -érték (SD) $2758 (779) \text{ nap} \cdot \mu\text{g/ml}$ mellett.

Eloszlás

Dinamikus egyensúlyi állapotban a zolbetuximab becsült átlagos eloszlási térfogata $5,5 \text{ l}$.

Biotranszformáció

A zolbetuximab várhatóan kis méretű peptidekké és aminosavakká katabolizálódik.

Elimináció

A zolbetuximab clearance-e (CL) az idő előrehaladtával csökkent, a kiindulási értékhez képest megfigyelt maximális csökkenés $57,6\%$ -os volt, dinamikus egyensúlyi állapotban pedig a clearance (CL_{ss}) populációs átlagértéke $0,0117 \text{ l/óra}$. A zolbetuximab felezési ideje a kezelés alatt $7,6$ és $15,2$ nap között volt.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A populációs farmakokinetikai elemzés értelmében az életkor [tartomány: $22-83$ év; $32,2\%$ ($230/714$) > 65 éves, $5,0\%$ ($36/714$) > 75 év] nem volt klinikailag jelentős hatással a zolbetuximab farmakokinetikájára.

Rassz és nem

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a zolbetuximab farmakokinetikájában a nem ($62,3\%$ férfi, $37,7\%$ nő) vagy a rassz ($50,1\%$ kaukázusi, $42,2\%$ ázsiai, $4,2\%$ ismeretlen, $2,7\%$ egyéb és $0,8\%$ fekete bőrű) függvényében.

Veseelégtelenség

A gyomor vagy a GEJ területén kialakult adenocarcinomában szenvedő betegek körében végzett klinikai vizsgálatok adatai alapján készült populációs farmakokinetikai elemzés értelmében nem

figyelhetők meg klinikailag jelentős eltérések a zolbetuximab farmakokinetikájában enyhe ($\text{CrCL} \geq 60 \text{ ml/perc} - < 90 \text{ ml/perc}$; $n = 298$) vagy közepesen súlyos ($\text{CrCL} \geq 30 \text{ ml/perc} - < 60 \text{ ml/perc}$; $n = 109$) vesekárosodásban szenvedőknél (CrCL a Cockcroft–Gault-képlettel felbecsülve). A zolbetuximabot korlátozott számban vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($\text{CrCL} \geq 15 \text{ ml/perc} - < 30 \text{ ml/perc}$; $n = 1$). A súlyos vesekárosodás hatása a zolbetuximab farmakokinetikájára nem ismert.

Májkárosodás

A gyomor vagy a GEJ területén kialakult adenocarcinomában szenvedő betegek körében végzett klinikai vizsgálatok adatai alapján készült populációs farmakokinetikai elemzés értelmében nem figyelhetők meg klinikailag jelentős eltérések a zolbetuximab farmakokinetikájában TB és GOT alapján megállapított enyhe májkárosodásban szenvedőknél ($\text{TB} \leq \text{ULN}$ és $\text{AST} > \text{ULN}$; vagy $\text{TB} > 1 \times \text{ULN}$, de legfeljebb $1,5 \times \text{ULN}$, és bármilyen értékű GOT; $n = 108$). A zolbetuximabot korlátozott számban értékelték közepesen súlyos májkárosodásban ($\text{TB} > 1,5 \times \text{ULN}$, de legfeljebb $3 \times \text{ULN}$, és bármilyen értékű GOT; $n = 4$) szenvedőknél, súlyos májkárosodásban ($\text{TB} > 3 \times \text{ULN}$, de legfeljebb $10 \times \text{ULN}$, és bármilyen értékű GOT) szenvedő betegeknél pedig nem értékelték. A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás hatása a zolbetuximab farmakokinetikájára nem ismert.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem végeztek vizsgálatokat állatokon a karcinogenitás és mutagenitás értékelésére.

Nem figyeltek meg toxicitást vagy a zolbetuximabbal összefüggő egyéb, cardiovascularis, légzőrendszeri vagy központi idegrendszert érintő mellékhatásokat az ajánlott 600 mg/m^2 -es dózis melletti humán expozíció legfeljebb 7,0-szeresének megfelelő szisztémás expozíció mellett (AUC alapján) 13 héten át zolbetuximabot kapó egereknél vagy az ajánlott 600 mg/m^2 -es dózis melletti humán expozíció legfeljebb 6,1-szeresének megfelelő szisztémás expozíció mellett (AUC alapján) 4 héten át zolbetuximabot kapó közönséges makákóknál.

Egy embryo-foetalis fejlődési toxicitási vizsgálatban, melynek keretében vemhes egereket az organogenesis szakaszában legfeljebb a 600 mg/m^2 -es ajánlott dózis melletti humán expozíció 6,2-szeresének megfelelő szisztémás expozíciónak tettek ki (AUC alapján), a zolbetuximab átjutott a placentagáton. Ennek eredményeképp a zolbetuximab szérumkoncentrációja a magzatnál a gestatio 18. napján magasabb volt, mint az anyánál a gestatio 16. napján mért szérumkoncentráció. A zolbetuximab nem eredményezett semmiféle külső vagy visceralis magzati rendellenességet (malformatiót vagy eltérést).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

arginin
foszforsav (E338)
szacharóz
poliszorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év.

Feloldást követően (oldatot tartalmazó injekciós üveg)

Feloldást követően az oldatot tartalmazó injekciós üveg szobahőmérsékleten ($\leq 25\text{ °C}$) legfeljebb 6 órán át tárolható. Nem fagyasztható és nem tehető ki közvetlen napfénynek. A javasolt tárolási időt túllépő, fel nem használt, feloldott oldatot tartalmazó injekciós üveget semmisítse meg.

Hígított oldat az infúziós zsákban

Mikrobiológiai szempontok miatt a zsákban található hígított oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, az előkészített infúziós zsák a következők szerint tárolandó:

- hűtőszekrényben ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$), legfeljebb 24 órán át az infúziós zsák előkészítésének befejezésétől, az infúzió beadási idejét is beleszámítva. Nem fagyasztható!
- szobahőmérsékleten ($\leq 25\text{ °C}$), legfeljebb 8 órán át az előkészített infúziós zsák hűtőszekrényből való kivételétől, az infúzió beadási idejét is beleszámítva.

Ne tegye ki közvetlen napfénynek. A javasolt tárolási időt túllépő, fel nem használt, előkészített infúziós zsákokat semmisítse meg.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Vyloy 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

20 ml-es, I-es típusú injekciós üveg, európai típusú „blowback” kialakítással, etilén-tetrafluoretilén fóliával ellátott szürke brómbutil gumidugóval, valamint zöld kupakkal ellátott alumínium záróelemmel.

Vyloy 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

50 ml-es, I-es típusú injekciós üveg, európai típusú „blowback” kialakítással, etilén-tetrafluoretilén fóliával ellátott szürke brómbutil gumidugóval, valamint lila kupakkal ellátott alumínium záróelemmel.

100 mg-os kiszerelések: 1 db vagy 3 db injekciós üveg, dobozban.

300 mg-os kiszerelés: 1 db injekciós üveg, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Utasítások az előkészítéshez és beadáshoz

Feloldás egyadagos injekciós üvegben

- Kövesse a daganatellenes gyógyszerek megfelelő kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó eljárásokat.
- A por feloldásához és az oldat elkészítéséhez használjon megfelelő aszeptikus technikát.
- Számolja ki az ajánlott dózist a beteg testfelszíne alapján, hogy megállapítsa a szükséges injekciós üvegek számát.

- Oldja fel minden egyes injekciós üveg tartalmát a következők szerint. A steril, injekcióhoz való vizet lehetőleg az injekciós üveg falára irányítsa, ne közvetlenül a liofilizált porra.
 - a. 100 mg-os injekciós üveg: Adjon hozzá lassan 5 ml steril, injekcióhoz való vizet – így 20 mg/ml-es zolbetuximab-oldatot kap.
 - b. 300 mg-os injekciós üveg: Adjon hozzá lassan 15 ml steril, injekcióhoz való vizet – így 20 mg/ml-es zolbetuximab-oldatot kap.
- Lassú, körkörös mozdulattal forgassa az injekciós üveget, amíg annak tartalma teljesen fel nem oldódik. Hagyja az injekciós üveg(ek) tartalmát leülepedni. Szemrevételezéssel ellenőrizze, mikor tűnnek el a buborékok. Ne rázza fel az injekciós üveget!
- Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy láthatók-e benne részecskék, illetve elszíneződés. Az oldatnak a feloldást követően tisztának vagy enyhén opálosnak, színtelennek vagy halvány-sárgának, valamint látható részecskéktől mentesnek kell lennie. A látható részecskéket tartalmazó vagy elszíneződött tartalmú injekciós üvegeket semmisítse meg.
- A feloldást követően, a kiszámolt dózis alapján azonnal töltse át az injekciós üveg(ek)ben található oldatot az infúziós zsákba. Ez a gyógyszer nem tartalmaz tartósítószeret. Ha nem használja fel azonnal, az injekciós üvegek feloldást követő tárolására vonatkozó információkért tekintse át a 6.3 pontot.

Hígítás infúziós zsákban

- Szívja fel a számított dózisnak megfelelő mennyiséget a feloldott készítményt tartalmazó injekciós üveg(ek)ből, és töltse át az infúziós zsákba.
- Hígítsa 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval. Az infúziós zsák méretének elegendőnek kell lennie, hogy annyi hígítószer lehessen hozzáadni, hogy 2 mg/ml végső koncentrációjú zolbetuximabot kapjunk.

A dózis beadásához szükséges hígított zolbetuximab-oldat a következőkkel kompatibilis: polietilénből (PE), polipropilénből (PP), di(2-etilhexil)-ftalát (DEHP) vagy trisz(2-etilhexil)-trimellitát (TOTM) lágyítót tartalmazó polivinil-kloridból (PVC), etilén-propilén kopolimerből, etilén-vinil-acetát (EVA) kopolimerből, PP és sztirol-etilén-butilén-sztirol kopolimerből, vagy üvegből (beadáskor történő használatra szolgáló tartály) készült intravénás infúziós zsákok, illetve PE-ből, poliuretán (PUR), lágyítót (DEHP, TOTM vagy di(2-etilhexil)-tereftalát) tartalmazó PVC-ből, polibutadiénből (PB) vagy elastomerrel módosított PP-ből készült, polieterszulfon (PES) vagy polyszulfon szűrőmembránokkal rendelkező (pórusméret: 0,2 µm) infúziós szerelék.

- A zsák óvatos megfordításával elegyítse el a hígított oldatot. Ne rázza fel az infúziós zsákot!
- Felhasználás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy az infúziós zsákban nem láthatók-e részecskék. A hígított oldat nem tartalmazhat látható részecskéket. Ne használja fel az infúziós zsákot, ha látható részecskéket észlel.
- Az egyadagos injekciós üvegekben megmaradt, fel nem használt oldatmennyiséget meg kell semmisíteni.

Alkalmazás

- Ne alkalmazza más gyógyszerekkel együtt ugyanazon az infúziós szereléken keresztül.
- Adja be az infúziót az infúziós szereléken keresztül azonnal, úgy, hogy az infúzió alkalmazásának időtartama legalább 2 óra legyen. Ne adja be intravénás lökés vagy bólus injekció formájában!

Nem figyeltek meg inkompatibilitást PP-ből, PE-ből, rozsdamentes acélból, szilikonból (gumi/olaj/gyanta), poliizoprénből, lágyítót (TOTM) tartalmazó vagy nem tartalmazó PVC-ből, akrilnitril-butadién-sztirol (ABS) kopolimerből, metil-metakrilát-ABS kopolimerből, termoplasztikus elastomerből, poli-tetrafluor-etilénből, polikarbonátból, PES-ből, akril kopolimerből, polibutilén-tereftalátból, PB-ből vagy EVA kopolimerből készült, zárt rendszerű gyógyszer-továbbító eszközök használatával összefüggésben.

Nem figyeltek meg inkompatibilitást szilikon-gumiból, titánötvözetből vagy lágyítót (TOTM) tartalmazó PVC-ből készült centrális port használatával összefüggésben.

- Az alkalmazás során szűrőmembrán használata javasolt (0,2 µm-es méretben, a fent megadott anyagok egyikéből).
- Ha nem alkalmazza azonnal, az előkészített infúziós zsák tárolására vonatkozó információkért tekintse át a 6.3 pontot.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vyloy 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
zolbetuximab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

100 mg zolbetuximabot tartalmaz port tartalmazó injekciós üvegenként.
Feloldás után az oldat 20 mg zolbetuximabot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Arginint, foszforsavat (E338), szacharózt és poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz.

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 db injekciós üveg

3 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Ne rázza fel!

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vyloy 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
zolbetuximab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

100 mg zolbetuximabot tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldás után 20 mg zolbetuximabot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Arginint, E338-at, szacharózt és E433-at tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldást és hígítást követően iv. alkalmazásra.
Ne rázza fel!
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vyloy 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
zolbetuximab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

300 mg zolbetuximabot tartalmaz port tartalmazó injekciós üvegenként.
Feloldás után az oldat 20 mg zolbetuximabot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Arginint, foszforsavat (E338), szacharózt és poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz.

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Ne rázza fel!

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/24/1856/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vyloy 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
zolbetuximab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

300 mg zolbetuximabot tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldás után 20 mg zolbetuximabot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Arginint, E338-at, szacharózt és E433-at tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldást és hígítást követően iv. alkalmazásra.
Ne rázza fel!
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/24/1856/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Vyloy 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Vyloy 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz zolbetuximab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vyloy és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vyloy alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Vyloy-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vyloy-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vyloy és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Vyloy hatóanyaga a zolbetuximab, egy monoklonális antitest, amely képes felismerni bizonyos daganatos sejteket és kapcsolódni hozzájuk. Ezekhez a daganatos sejtekhez kapcsolódva a gyógyszer arra ösztönzi az immunrendszert, hogy támadja meg és pusztítsa el őket.

Ezt a gyógyszert a gyomrot vagy a nyelőcső alsó részét – a gasztroözofageális átmenetet – érintő daganatos betegségben szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák. A gasztroözofageális átmenet az a pont, ahol a nyelőcső (az özofágusz) a gyomorhoz csatlakozik.

Ezt a gyógyszert olyan betegeknek adják, akiknek a daganata pozitív a Claudin18.2 (CLDN18.2) fehérjére (tehát a sejtek ezt a fehérjét termelik) és negatív a „humán epidermális növekedési faktor receptor 2 (HER2)” fehérjére (tehát egyáltalán nem, vagy csak kis mértékben termelődik ez a fehérje). Azoknak a betegeknek adják a készítményt, akik esetében a gyomrot vagy a gasztroözofageális átmenetet érintő daganat műtéti úton nem távolítható el, vagy akiknél a betegség áttért a test más részeire.

Alkalmazása más, fluoropirimidin- és/vagy platinatartalmú daganatellenes gyógyszerekkel kombinációban történik. Fontos, hogy ezen egyéb gyógyszerek betegtájékoztatóját is elolvassa. Ha bármilyen további kérdése van ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a Vyloy alkalmazása előtt

Nem kaphatja a Vyloy-t

- ha allergiás a zolbetuximabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, mivel a gyógyszer az alábbiakat okozhatja:

- **Allergiás (túlérzékenységi) reakciók, beleértve az anafilaxiát.** A súlyos allergiás reakciók az infúzió ideje alatt vagy azt követően jelentkezhetnek. Haladéktalanul jelezze kezelőorvosának, vagy kérjen azonnali orvosi segítséget, ha a következő, súlyos allergiás reakcióra utaló tünetek bármelyikét észleli:
 - viszkető, duzzadt, rózsaszínű vagy vörös terület a bőrön (csalánkiütés),
 - nem múló köhögés,
 - légzési nehézség, például sípolás,
 - torokszorítás / hang megváltozása.
- **Infúzióval összefüggő reakciók.** Az infúzióval (a csepegtetéssel) összefüggő súlyos reakciók az infúzió ideje alatt vagy azt követően is jelentkezhetnek. Haladéktalanul jelezze kezelőorvosának, vagy kérjen azonnali orvosi segítséget, ha a következő, infúzióval összefüggő reakcióra utaló tünetek bármelyikét észleli:
 - hányinger (émelygés),
 - hányás,
 - gyomorfájdalom,
 - fokozott nyáltermelés (nyál-hiperszekréció),
 - láz,
 - mellkasi diszkomfort,
 - hidegrázás vagy remegés,
 - hátfájás,
 - köhögés vagy
 - magas vérnyomás.
- **Hányinger és hányás.** Az infúzió elkezdése előtt szóljon kezelőorvosának, ha hányingere van. A hányinger és a hányás nagyon gyakori a kezelés során, és néha súlyossá is válhat. Kezelőorvosa az egyes infúziók beadása előtt másik gyógyszert is adhat Önnek a hányinger és a hányás enyhítésére.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha az említett tünetek bármelyikének kialakulását vagy súlyosbodását észleli. Kezelőorvosa:

- egyéb gyógyszereket adhat a tünetek enyhítése és a szövődmények megelőzése érdekében;
- csökkentheti az infúzió sebességét; vagy
- egy időre, vagy akár véglegesen is, leállíthatja a kezelést.

Gyermekek és serdülők

A Vyloy nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél, mivel ebben a korcsoportban nem vizsgálták a gyomor vagy gasztroözofoageális átmenet daganatának kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Vyloy

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, ideértve a vénák nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség

A Vyloy nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha kezelőorvosa kifejezetten javasolja. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer árt-e a születendő gyermeknek. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Szoptatás

A szoptatás nem javasolt a Vyloy-kezelés ideje alatt. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat vagy szoptatni szeretne.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nem valószínű, hogy a Vyloy befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Vyloy poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 1,05 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 100 mg-os adagonként, valamint 3,15 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 300 mg-os adagonként. A poliszorbátok allergiás reakciókat válthatnak ki. Tájékoztassa kezelőorvosát az ismert allergiáiról.

A Vyloy infúzió nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer nem tartalmaz nátriumot, azonban az infúzió beadása előtt a készítményt sóoldattal hígítják. Beszéljen kezelőorvosával, ha alacsony sótartalmú diétát tart.

3. Hogyan kell alkalmazni a Vyloy-t?

A Vyloy-t kórházban vagy klinikán fogja kapni, daganatkezelésében jártas orvos felügyelete alatt. Ezt a gyógyszert intravénás (csepp)infúzió formájában adják be a vénájába, amely eljárás legalább 2 órát vesz igénybe.

Mennyi Vyloy-t fog kapni?

Kezelőorvosa dönti el, hogy mennyit kell kapnia a gyógyszerből. A gyógyszer alkalmazására általában két- vagy háromhetente kerül sor, a kezelőorvos által választott egyéb daganatellenes gyógyszerektől függően. Kezelőorvosa dönti el, hány kezelésre van szüksége.

Ha kimarad a Vyloy egy adagja

Nagyon fontos, hogy ne hagyja ki a gyógyszer egyetlen adagját sem. Ha nem tud elmenni a megbeszélt időpontra, hívja fel kezelőorvosát, és mielőbb ütemezzék át a kezelést.

Ha idő előtt abbahagyja a Vyloy-kezelést

A kezelőorvosával folytatott egyeztetés nélkül **ne** hagyja abba a gyógyszerrel végzett kezelést. A kezelés abbahagyása a gyógyszer hatásának megszűnésével járhat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bizonyos lehetséges mellékhatások súlyosak is lehetnek:

- **Túlérzékenységi (allergiás) reakciók (beleértve a túlérzékenységet és az anafilaxiás reakciót) – gyakori** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet). Haladéktalanul jelezze kezelőorvosának, vagy kérjen azonnali orvosi segítséget, ha a következő, súlyos allergiás reakcióra utaló tünetek bármelyikét észleli: viszkető, duzzadt, rózsaszínű vagy vörös területek a bőrön (csalánkiütés); nem múló köhögés; légzési nehézség, például sípolás, torokszorítás / a hang megváltozása.
- **Infúzióval összefüggő reakció – gyakori** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet). Haladéktalanul jelezze kezelőorvosának, vagy kérjen azonnali orvosi segítséget, ha a következő, infúzióval összefüggő reakcióra utaló tünetek bármelyikét észleli: hányinger, hányás, gyomorfájdalom, fokozott nyáltermelés (nyál-hiperszekréció), láz, mellkasi diszkomfortérzés, hidegrázás vagy remegés, hátfájás, köhögés, vagy magas vérnyomás.

- **Hányinger és hányás – nagyon gyakori** (10 betegből több mint 1-et érinthet). Jelezze kezelőorvosának, ha ezek a tünetek nem múlnak vagy súlyosbodnak.

Egyéb lehetséges mellékhatások:

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások bármelyike súlyossá válik.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- étvágycsökkenés;
- alacsony fehérvérsejtszám;
- alacsony albuminszint a vérben (hipoalbuminémia);
- az alsó lábszár vagy a kéz duzzanata (végtagödéma);
- testtömegcsökkenés;
- láz.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- emésztési zavar (diszpepszia);
- fokozott nyáltermelés (nyál-hiperszekréció);
- magas vérnyomás;
- hidegrázás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vyloy-t tárolni?

A gyógyszer tárolásáért és a fel nem használt gyógyszer megfelelő ártalmatlanításáért kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember felelős. Az alábbi információk egészségügyi szakembereknek szólnak.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne tárolja az egyadagos injekciós üvegek tartalmának megmaradt részét későbbi felhasználáshoz. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vyloy?

- A készítmény hatóanyaga a zolbetuximab.
- A 100 mg-os por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 100 mg zolbetuximabot tartalmaz injekciós üvegenként.

- A 300 mg-os por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 300 mg zolbetuximabot tartalmaz injekciós üvegenként.
- Feloldás után az oldat 20 mg zolbetuximabot tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: arginin, foszforsav (E338), szacharóz és poliszorbát 80 (E433) (lásd 2. pont, „A Vyloy poliszorbát 80-at tartalmaz”).

Milyen a Vyloy külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Vyloy por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz egy fehér vagy törtfehér színű liofilizált por.

A Vyloy 1 db vagy 3 db injekciós üveget tartalmazó dobozban áll rendelkezésre.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Hollandia

Gyártó

Astellas Ireland Co. Limited

Killorglin

Co Kerry

V93 FC86

Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Utasítások az előkészítéshez és beadáshoz

Feloldás egyadagos injekciós üvegben

- Kövesse a daganatellenes gyógyszerek megfelelő kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó eljárásokat.
- A por feloldásához és az oldat elkészítéséhez használjon megfelelő aszeptikus technikát.
- Számolja ki az ajánlott dózist a beteg testfelszíne alapján, hogy megállapítsa a szükséges injekciós üvegek számát.
- Oldja fel minden egyes injekciós üveg tartalmát a következők szerint. A steril, injekcióhoz való vizet lehetőleg az injekciós üveg falára irányítsa, ne közvetlenül a liofilizált porra.
 - a. 100 mg-os injekciós üveg: Adjon hozzá lassan 5 ml steril, injekcióhoz való vizet – így 20 mg/ml-es zolbetuximab-oldatot kap.
 - b. 300 mg-os injekciós üveg: Adjon hozzá lassan 15 ml steril, injekcióhoz való vizet – így 20 mg/ml-es zolbetuximab-oldatot kap.
- Lassú, körkörös mozdulattal forgassa az injekciós üveget, amíg annak tartalma teljesen fel nem oldódik. Hagyja az injekciós üveg(ek) tartalmát leülepedni. Szemrevételezéssel ellenőrizze, mikor tűnnek el a buborékok. Ne rázza fel az injekciós üveget!
- Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy láthatók-e benne részecskék, illetve elszíneződés. Az oldatnak a feloldást követően tisztának vagy enyhén opálosnak, színtelennek vagy halványsárgának, valamint látható részecskéktől mentesnek kell lennie. A látható részecskéket tartalmazó vagy elszíneződött tartalmú injekciós üvegeket semmisítse meg.
- A feloldást követően, a kiszámolt dózis alapján azonnal töltse át az injekciós üveg(ek)ben található oldatot az infúziós zsákba. Ez a gyógyszer nem tartalmaz tartósítószert.

Hígítás infúziós zsákban

- Szívja fel a számított dózisnak megfelelő mennyiséget a feloldott készítményt tartalmazó injekciós üveg(ek)ből, és töltse át az infúziós zsákba.
- Hígítsa 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval. Az infúziós zsák méretének elegendőnek kell lennie, hogy annyi hígítószert lehessen hozzáadni, hogy 2 mg/ml végső koncentrációjú zolbetuximabot kapjunk.

A dózis beadásához szükséges hígított zolbetuximab-oldat a következőkkel kompatibilis: polietilénből (PE), polipropilénből (PP), di(2-etilhexil)-ftalát (DEHP) vagy trisz(2-etilhexil)-trimellitát (TOTM) lágyítót tartalmazó polivinil-kloridból (PVC), etilén-propilén kopolimerből, etilén-vinil-acetát (EVA) kopolimerből, PP és sztírol-etilén-butilén-sztírol kopolimerből, vagy üvegből (beadáskor történő használatra szolgáló tartály) készült intravénás infúziós zsákok, illetve PE-ből, poliuretán (PUR), lágyítót (DEHP, TOTM vagy di(2-etilhexil)-tereftalát) tartalmazó PVC-ből, polibutadiénből (PB) vagy elasztomerrel módosított PP-ből készült, poliéterszulfon (PES) vagy poliszulfon szűrőmembránokkal rendelkező (pórusméret: 0,2 µm) infúziós szerelék.

- A zsák óvatos megfordítással elegyítse el a hígított oldatot. Ne rázza fel az infúziós zsákot!
- Felhasználás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy az infúziós zsákban nem láthatók-e részecskék. A hígított oldat nem tartalmazhat látható részecskéket. Ne használja fel az infúziós zsákot, ha látható részecskéket észlel.
- Az egyadagos injekciós üvegekben megmaradt, fel nem használt oldatmennyiséget meg kell semmisíteni.

Alkalmazás

- Ne alkalmazza más gyógyszerekkel együtt ugyanazon az infúziós szereléken keresztül.
- Adja be az infúziót infúziós szereléken keresztül azonnal, úgy, hogy az infúzió alkalmazásának időtartama legalább 2 óra legyen. Ne adja be intravénás lökés vagy bólus injekció formájában!

Nem figyeltek meg inkompatibilitást PP-ből, PE-ből, rozsdamentes acélból, szilikonból (gumi/olaj/gyanta), poliizoprénből, lágyítót (TOTM) tartalmazó vagy nem tartalmazó PVC-ből, akrilnitril-butadién-sztirol (ABS) kopolimerből, metil-metakrilát-ABS kopolimerből, termoplasztikus elasztomerből, poli-tetrafluor-etilénből, polikarbonátból, PES-ből, akril kopolimerből, polibutilén-tereftalátból, PB-ből vagy EVA kopolimerből készült, zárt rendszerű gyógyszer-továbbító eszközök használatával összefüggésben.

Nem figyeltek meg inkompatibilitást szilikongumiból, titánötvözetből vagy lágyítót (TOTM) tartalmazó PVC-ből készült centrális port használatával összefüggésben.

- Az alkalmazás során szűrőmembrán használata javasolt (0,2 µm-es méretben, a fent megadott anyagok egyikéből).

Megsemmisítés

A Vyloy egyszeri alkalmazásra szolgál.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.