

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Vyloy 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Vyloy 300 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Vyloy 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 100 mg af zolbetuximabi.

Vyloy 300 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 300 mg af zolbetuximabi.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 20 mg af zolbetuximabi.

Zolbetuximab er framleitt í eggjastokkafrumum kínverskra hamstra með DNA raðbrigðaerfðatækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af þykkni inniheldur 0,21 mg af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvítt til beinhvítt, frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vyloy, gefið samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur flúorópýrímidín og platínu, er ætlað sem fyrsta val við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með HER2-neikvætt kirtilkrabbamein í maga eða maga- og vélindamótum (GEJ) sem er staðbundið langt gengið og óskurðtækt eða með meinvörpum og Claudin (CLDN) 18.2 jákvæð æxli (sjá kafla 4.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af krabbameinslyfjameðferð skal ávísar, hefja og hafa eftirlit með meðferðinni. Viðeigandi ráðstafanir skulu vera til reiðu til að meðhöndla ofnæmisviðbrögð og/eða bráðaofnæmisviðbrögð.

Val á sjúklingum

Gjaldgengir sjúklingar skulu vera með CLDN18.2 jákvæða stöðu æxla, skilgreind sem $\geq 75\%$ æxlisfrumna sem sýna miðlungsmikla til sterka CLDN18 ónæmishimnulitun, samkvæmt mati í CE-merktum búnaði til *in vitro* greiningar (IVD) með samsvarandi fyrirhuguðum tilgangi. Ef CE-merktur búnaður til *in vitro* greiningar er ekki tiltækur skal nota annað gildað próf.

Skammtar

Fyrir lyfjagjöf

Ef sjúklingur er með ógleði og/eða uppköst áður en zolbetuximab er gefið skal ganga úr skugga um að dregið hafi úr einkennum niður að ≤ 1 . stigi áður en fyrsta innrennslið er gefið.

Fyrir hvert innrennsli zolbetuximabs skal gefa sjúklingum lyfjaforgjöf með samsettri meðferð með ógleðistillandi lyfjum (t.d. NK-1-viðtakablokkum og 5-HT3-viðtakablokkum, sem og öðrum lyfjum eftir þörfum).

Lyfjaforgjöf með samsettri meðferð með ógleðistillandi lyfjum er mikilvæg til að meðhöndla ógleði og uppköst til að koma í veg fyrir að meðferð með zolbetuximabi sé hætt snemma (sjá kafla 4.4). Einnig má íhuga lyfjaforgjöf með altækum barksterum í samræmi við staðbundnar meðferðarleiðbeiningar, einkum fyrir fyrsta innrennsli zolbetuximabs.

Ráðlagður skammtur

Ráðlagðir hleðslu- og viðhaldsskammtar zolbetuximabs skulu reiknaðir út frá líkamsyfirborði (BSA) eins og fram kemur í töflu 1.

Tafla 1. Ráðlagður skammtur af zolbetuximabi miðað við líkamsyfirborð

Stakur hleðsluskammtur	Viðhaldsskammtar	Meðferðarlengd
Í lotu 1, á degi 1 ^a , 800 mg/m ² í bláæð	Hefst 3 vikum eftir staka hleðsluskammtinn, 600 mg/m ² í bláæð á 3 vikna fresti eða Hefst 2 vikum eftir staka hleðsluskammtinn, 400 mg/m ² í bláæð á 2 vikna fresti	Þar til sjúkdómur versnar eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram.
Gefið zolbetuximab samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur flúorópýrimidín og platínu (sjá kafla 5.1). ^b	Gefið zolbetuximab samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur flúorópýrimidín og platínu (sjá kafla 5.1). ^b	

- Lengd meðferðarlotu með zolbetuximabi er ákvörðuð á grundvelli viðkomandi grunnmeðferðar með krabbameinslyfjum (sjá kafla 5.1).
- Í upplýsingum um ávísun krabbameinslyfjameðferðar sem inniheldur flúorópýrimidín eða platínu má finna skömmtunarpplýsingar viðkomandi krabbameinslyfjameðferðar.

Skammtabreytingar

Skammtaminnkun zolbetuximabs er ekki ráðlögð. Aukaverkanir zolbetuximabs eru meðhöndlaðar með því að draga úr innrennslishraða, gera hlé og/eða hætta meðferð eins og fram kemur í töflu 2.

Tafla 2. Skammtabreytingar fyrir zolbetuximab

Aukaverkun	Alvarleiki ^a	Skammtabreyting
Ofnæmisviðbrögð	Bráðaofnæmisviðbrögð eða grunur um bráðaofnæmi, stig 3 eða 4	Stöðvið innrennslið tafarlaust og hættið gjöf lyfsins fyrir fullt og allt.

Aukaverkun	Alvarleiki ^a	Skammtabreyting
	Stig 2	Gerið hlé á innrennslinu þar til stigi ≤ 1 er náð, haldið gjöf innrennslis síðan áfram með minni innrennslishraða ^b . Fyrir næsta innrennsli skal gefa lyfjaforgjöf með andhistamínum og gefa innrennslið í samræmi við innrennslishraða í töflu 3.
Innrennslistengd viðbrögð	Stig 3 eða 4	Stöðvið innrennslið tafarlaust og hættið gjöf lyfsins fyrir fullt og allt.
	Stig 2	Gerið hlé á innrennslinu þar til stigi ≤ 1 er náð, haldið gjöf innrennslis síðan áfram með minni innrennslishraða ^b . Fyrir næsta innrennsli skal gefa lyfjaforgjöf með andhistamínum og gefa innrennslið í samræmi við innrennslishraða í töflu 3.
Ógleði	Stig 2 eða 3	Gerið hlé á innrennslinu þar til stigi ≤ 1 er náð, haldið gjöf innrennslis síðan áfram með minni innrennslishraða ^b . Fyrir næsta innrennsli skal gefa lyfið samkvæmt innrennslishraða í töflu 3.
Uppköst	Stig 4	Hættið gjöf lyfsins fyrir fullt og allt.
	Stig 2 eða 3	Gerið hlé á innrennslinu þar til stigi ≤ 1 er náð, haldið gjöf innrennslis síðan áfram með minni innrennslishraða ^b . Fyrir næsta innrennsli skal gefa lyfið samkvæmt innrennslishraða í töflu 3.

- Eiturhrif voru metin í samræmi við viðmið Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna fyrir aukaverkanir (e. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03)) þar sem stig 1 er vægt, stig 2 er meðalalvarlegt, stig 3 er alvarlegt og stig 4 er lífshættulegt.
- Ákvarða skal minni innrennslishraða í samræmi við klínískt mat læknisins út frá þoli sjúklings, alvarleika eiturverkana og innrennslishraða sem sjúklingurinn hefur áður þolað (sjá ráðleggingar um eftirlit með sjúklingum í kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga 75 ára og eldri sem fengu zolbetuximab.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga (kreatínínúthreinsun (CrCL) ≥ 60 til <90 ml/mín.) eða miðlungsmikla (CrCl ≥ 30 ml/mín. til <60 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi. Engar skammtaráðleggingar hafa verið staðfestar hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCL ≥ 15 til <30 ml/mín.) (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (heildargallrauði [TB] ≤ eðlileg efri viðmiðunarmörk [ULN] og aspartatamínótransferasi [ASAT] > ULN eða TB > 1 til $1,5 \times$ ULN og hvaða gildi ASAT sem er). Engar skammtaráðleggingar hafa verið staðfestar hjá sjúklingum með miðlungsmikla (TB > 1,5 til $3 \times$ ULN og hvaða gildi ASAT sem er) eða alvarlega (TB > 3 til $10 \times$ ULN og hvaða gildi ASAT sem er) skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun zolbetuximabs á ekki við hjá börnum í meðferð við kirtilkrabbameini í maga eða maga- og vélindamótum.

Lyfjagjöf

Zolbetuximab er til notkunar í bláæð. Ráðlagður skammtur er gefinn sem innrennsli í bláæð á að minnsta kosti 2 klukkustundum. Lyfið má ekki gefa með inndælingu (e. intravenous push/bolus injection).

Ef gefa á zolbetuximab sama dag og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur flúorópýrímídín og platínu verður að gefa zolbetuximab fyrst.

Til að draga úr hugsanlegum aukaverkunum er ráðlagt að byrja að gefa hvert innrennsli á minni hraða í 30–60 mínútur og auka hraða innrennslisins smám saman eins og þolist (sjá töflu 3).

Ef innrennslistíminn fer yfir ráðlagðan geymslutíma við stofuhita ($\leq 25^\circ\text{C}$ í 8 klst. frá því að lokið var við að útbúa innrennslislausnina) verður að farga innrennslispokanum og undirbúa nýjan innrennslispoka til að halda innrennslinu áfram (sjá kafla 6.3 varðandi ráðlagðan geymslutíma).

Tafla 3. Ráðlagður innrennslishraði fyrir hvert zolbetuximab innrennsli

Skammtur zolbetuximabs		Innrennslishraði	
		Fyrstu 30–60 mínúturnar	Eftirstandandi innrennslistími ^b
Stakur hleðsluskammtur (lota 1, dagur 1) ^a	800 mg/m ²	75 mg/m ² /klst.	150–300 mg/m ² /klst.
Viðhaldsskammtar	600 mg/m ² á 3 vikna fresti eða	75 mg/m ² /klst. eða	150–300 mg/m ² /klst. eða
	400 mg/m ² á 2 vikna fresti	50 mg/m ² /klst.	100–200 mg/m ² /klst.

- Lengd meðferðarlotu með zolbetuximabi er ákvörðuð á grundvelli viðkomandi grunnmeðferðar með krabbameinslyfjum (sjá kafla 5.1).
- Ef engar aukaverkanir koma fram eftir 30–60 mínútur má auka innrennslishraðann eins og þolist.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmisviðbrögð

Í klínískum rannsóknum komu fram ofnæmisviðbrögð, þar með talin bráðafnæmisviðbrögð og lyfjaofnæmi, hjá sjúklingum í meðferð með zolbetuximabi samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur flúorópýrímidín og platínu (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum meðan á innrennsli zolbetuximabs stendur og eftir að því lýkur (a.m.k. 2 klst., eða lengur ef klínískt tilefni er til) m.t.t. ofnæmisviðbragða með teiknum og einkennum sem benda mjög til bráðafnæmis (ofsakláði, endurtekinn hósti, hvæsandi öndun og þrengsli í hálsi/raddbreyting).

Meðhöndla skal ofnæmisviðbrögð í samræmi við skammtabreytingarnar sem ráðlagðar eru í töflu 2.

Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð hafa komið fram í klínískum rannsóknum á zolbetuximabi sem gefið er samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur flúorópýrímidín og platínu (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna innrennslistengdra viðbragða, þar á meðal ógleði, uppkasta, kviðverkja, ofseytingar munnvatns, hita, óþæginda fyrir brjósti, kuldarolls, bakverkja, hósta og háþrýstings. Þessi teikn og einkenni ganga yfirleitt til baka þegar hlé er gert á innrennslinu.

Meðhöndla skal innrennslistengd viðbrögð í samræmi við skammtabreytingarnar sem ráðlagðar eru í töflu 2.

Ógleði og uppköst

Í klínískum rannsóknum voru ógleði og uppköst algengustu aukaverkanirnar frá meltingarfærum við gjöf zolbetuximabs samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur flúorópýrímidín og platínu (sjá kafla 4.8).

Til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst er ráðlagt að gefa samsetta lyfjaforgjöf með ógleðistillandi lyfjum fyrir hvert innrennsli með zolbetuximabi (sjá kafla 4.2).

Meðan á innrennsli stendur og eftir það skal fylgjast með sjúklingum og veita þeim hefðbundna meðferð, þ.m.t. með ógleðistillandi lyfjum eða vökvagjöf, eftir því sem klínískt tilefni er til.

Meðhöndla skal ógleði og uppköst í samræmi við þær skammtabreytingar sem ráðlagðar eru í töflu 2.

Mildandi aðgerðir áður en meðferð er hafin með zolbetuximabi

Áður en meðferð með zolbetuximabi í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda flúorópýrímidín og platínu hefst skulu læknar sem ávísa lyfinu meta hættuna á eiturvekunum í meltingarfærum hjá hverjum sjúklingi. Mikilvægt er að meðhöndla ógleði og uppköst á fyrirbyggjandi hátt til að draga úr hættu á minnkaðri útsetningu fyrir zolbetuximabi og/eða krabbameinslyfjameðferð.

Til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst er ráðlagt að gefa samsetta lyfjaforgjöf með ógleðistillandi lyfjum fyrir hvert innrennsli með zolbetuximabi. Meðan á innrennsli stendur er mikilvægt að fylgjast náið með sjúklingum og bregðast við eiturvekunum í meltingarfærum með því að gera hlé á innrennsli og/eða draga úr innrennslishraða til að lágmarka hættu á alvarlegum aukavekunum eða því að meðferð sé hætt snemma. Meðan á innrennsli stendur og eftir að því lýkur skal hafa eftirlit með sjúklingum og meðhöndla þá með hefðbundinni meðferð, þ.m.t. með ógleðistillandi lyfjum eða vökvagjöf, eftir því sem er klínískt viðeigandi.

Sjúklingar sem útilokaðir voru úr klínískum rannsóknum

Sjúklingar voru útilokaðir úr klínískum rannsóknum ef þeir voru með hindrun á magatæmingu (e. gastric outlet syndrome) að hluta eða öllu leyti, jákvætt próf fyrir HIV-sýkingu eða þekkta virka sýkingu af völdum lifrabólguveiru B eða C, verulegan hjarta- og æðasjúkdóm (t.d. hjartabilun í flokki III eða IV samkvæmt New York Heart Association, sögu um veruleg sleglasláttarglöp, QTc-bil >450 msek hjá körlum; >470 msek hjá konum) eða sögu um meinvörp í miðtaugakerfi.

Upplýsingar um hjálparefni

Þetta lyf inniheldur 1,05 mg og 3,15 mg af pólýsorbati 80 í hverju 100 mg og 300 mg hettuglasi, talið í sömu röð. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

Lyfið inniheldur ekki natríum en hins vegar er 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyf, lausn notað til að þynna zolbetuximab fyrir gjöf og það ber að hafa í huga í tengslum við daglega natríumneyslu sjúklings.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Formlegar rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum hafa ekki verið gerðar með zolbetuximabi. Þar sem zolbetuximab er fjarlægt úr blóðrás með niðurbroti er ekki gert ráð fyrir milliverkunum umbrotsefna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Til öryggis skal ráðleggja konum sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun meðan á meðferð stendur.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun zolbetuximabs hjá þunguðum konum. Engar aukaverkanir komu fram í dýrarannsókn á æxlun og þroska við gjöf zolbetuximabs í bláæð hjá ungafullum músum meðan á líffæramyndun stóð (sjá kafla 5.3). Zolbetuximab skal aðeins gefa þunguðum konum ef ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvist zolbetuximabs í brjóstamjólk kvenna, áhrif á ungbarnið eða áhrif á mjólkurframleiðslu. Þar sem vitað er að mótefni geta skilist út í brjóstamjólk og vegna hugsanlegrar hættu á alvarlegum aukaverkunum hjá barni sem er á brjósti, er brjóstagjöf ekki ráðlögð meðan á meðferð með zolbetuximabi stendur.

Frjósemi

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir til að meta áhrif zolbetuximabs á frjósemi. Því eru áhrif zolbetuximabs á frjósemi hjá körlum og konum ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zolbetuximab hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar við notkun zolbetuximabs voru ógleði (77,2%), uppköst (66,9%), minnkuð matarlyst (42%), daufkyrningafæð (30,7%), fækkun daufkyrninga (28,4%), þyngdartap

(21,9%), hiti (17,4%), blóðalbúmínlækkun (17,1%), bjúgur á útlimum (13,9%), háprýstingur (9%), meltingartruflanir (7,8%), kuldahrollur (5,2%), ofseyting munnvatns (3,8%), innrennslistengd viðbrögð (3,2%) og lyfjaofnæmi (1,6%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 45% sjúklinga sem fengu meðferð með zolbetuximabi. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru uppköst (6,8%), ógleði (4,9%) og minnkuð matarlyst (1,9%).

Tuttugu prósent sjúklinga hættu meðferð með zolbetuximabi fyrir fullt og allt vegna aukaverkana; algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að hætta þurfti meðferð voru uppköst (3,8%) og ógleði (3,3%).

Aukaverkanir sem leiddu til þess að hlé var gert á meðferð með zolbetuximabi komu fram hjá 60,9% sjúklinga; algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að hlé var gert á meðferð voru uppköst (26,6%), ógleði (25,5%), daufkyrningafæð (9,8%), fækkun daufkyrninga (5,9%), háprýstingur (3,2%), kuldahrollur (2,2%), innrennslistengd viðbrögð (1,6%), minnkuð matarlyst (1,6%) og meltingartruflanir (1,1%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er byggð á tveimur 2. stigs rannsóknum og tveimur 3. stigs rannsóknum hjá 631 sjúklingi sem fékk að minnsta kosti einn skammt af zolbetuximabi 800 mg/m² sem hleðsluskammt og síðan 600 mg/m² viðhaldsskammta á 3 vikna fresti samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur flúorópýrímidín og platínu. Sjúklingar fengu zolbetuximab í að miðgildi 174 daga (bil: 1 til 1.791 dagar).

Aukaverkanir sem fram komu meðan á klínískum rannsóknum stóð eru taldar upp eftir tíðni í þessum kafla. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 4. Aukaverkanir

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðniflokkur
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð	Mjög algengar
	Fækkun daufkyrninga	
Ónæmiskerfi	Lyfjaofnæmi	Algengar
	Bráðafnæmisviðbrögð	Sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	Blóðalbúmínlækkun	Mjög algengar
	Minnkuð matarlyst	
Æðar	Háprýstingur	Algengar
Meltingarfæri	Uppköst	Mjög algengar
	Ógleði	
	Meltingartruflanir	Algengar
	Ofseyting munnvatns	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti	Mjög algengar
	Bjúgur á útlimum	
	Kuldahrollur	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdartap	Mjög algengar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð	Algengar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmisviðbrögð

Í samþættu öryggisgreiningunni komu bráðafnæmisviðbrögð og lyfjaofnæmi, af öllum alvarleikastigum, fram við gjöf zolbetuximabs samhliða krabbameinslyfjameðferð sem innihélt flúorópýrimídín og platínu, af tíðninni 0,5% og 1,6%, talið í sömu röð.

Svæsin (stig 3) bráðafnæmisviðbrögð og lyfjaofnæmi komu fram við notkun zolbetuximabs samhliða krabbameinslyfjameðferð sem innihélt flúorópýrimídín og platínu í tíðninni 0,5% og 0,2%.

Bráðafnæmisviðbrögð leiddu til þess að meðferð með zolbetuximabi var hætt hjá 0,3% sjúklinga. Gera þurfti hlé á meðferð með zolbetuximabi vegna lyfjaofnæmis hjá 0,3% sjúklinga. Innrennslishraðinn var lækkaður fyrir zolbetuximab eða krabbameinslyfjameðferð sem innihélt flúorópýrimídín og platínu hjá 0,2% sjúklinga vegna lyfjaofnæmis.

Innrennslistengd viðbrögð

Í samþættu öryggisgreiningunni komu innrennslistengd viðbrögð, af öllum alvarleikastigum, fram við gjöf zolbetuximabs samhliða krabbameinslyfjameðferð sem innihélt flúorópýrimídín og platínu, í tíðninni 3,2%.

Svæsin (af stigi 3) innrennslistengd viðbrögð komu fram hjá 0,5% sjúklinga sem fengu meðferð með zolbetuximabi samhliða krabbameinslyfjameðferð sem innihélt flúorópýrimídín og platínu.

Innrennslistengd viðbrögð leiddu til þess að meðferð með zolbetuximabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,5% sjúklinga og hlé var gert á meðferð hjá 1,6% sjúklinga. Innrennslishraði var lækkaður fyrir zolbetuximab eða krabbameinslyfjameðferð sem innihélt flúorópýrimídín og platínu hjá 0,3% sjúklinga vegna innrennslistengdra viðbragða.

Ógleði og uppköst

Í samþættu öryggisgreiningunni komu ógleði og uppköst, af öllum alvarleikastigum, fram við gjöf zolbetuximabs samhliða krabbameinslyfjameðferð sem innihélt flúorópýrimídín og platínu, í tíðninni 77,2% og 66,9%, í sömu röð. Ógleði og uppköst komu oftast fram í fyrstu meðferðarlotu en dró úr tíðni við síðari meðferðarlotur. Miðgildi tíma fram að upphafi ógleði og uppkasta þegar zolbetuximab var gefið samhliða krabbameinslyfjameðferð sem innihélt flúorópýrimídín og platínu var 1 dagur. Miðgildi tíma ógleði og uppkasta þegar zolbetuximab var gefið samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur flúorópýrimídín og platínu var 3 dagar fyrir ógleði og 1 dagur fyrir uppköst.

Svæsin (stig 3) ógleði og uppköst komu fram við notkun zolbetuximabs samhliða krabbameinslyfjameðferð sem innihélt flúorópýrimídín og platínu í tíðninni 11,6% og 13,6%.

Ógleði leiddi til þess að meðferð með zolbetuximabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 3,3% sjúklinga og hlé var gert á meðferð hjá 25,5% sjúklinga. Uppköst leiddu til þess að meðferð með zolbetuximabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 3,8% sjúklinga og hlé var gert á meðferð hjá 26,6% sjúklinga. Innrennslishraði var lækkaður fyrir zolbetuximab eða krabbameinslyfjameðferð sem innihélt flúorópýrimídín og platínu hjá 9,7% sjúklinga vegna ógleði og hjá 7,8% sjúklinga vegna uppkasta.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Ef ofskömmtn á sér stað skal fylgjast náið með aukaverkunum hjá sjúklingnum og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC-flokkur: L01FX31

Verkunarháttur

Zolbetuximab er einstofna blendingsmótefni (músa/manna IgG1) sem beint er gegn þéttengja (e. tight junction) sameindinni CLDN18.2. Forklínískar upplýsingar benda til þess að zolbetuximab bindist sértækt frumulínum sem eru með innleitt (e. transfected) CLDN18.2 eða þeim sem tjá CLDN18.2 með innrænum hætti. Zolbetuximab eyðir CLDN18.2-jákvæðum frumum með mótefnaháðu frumudrápi (e. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) og komplementháðu frumudrápi (e. complement-dependent cytotoxicity, CDC). Sýnt var fram á að frumudrepandi lyf auka tjáningu CLDN18.2 í krabbameinsfrumum úr mönnum og bæta mótefnahád frumudráp og komplementhád frumudráp af völdum zolbetuximabs.

Lyfhrif

Á grundvelli útsetningar- og svörunargreininga á verkun og öryggi hjá sjúklingum með HER2-neikvætt kirtilkrabbamein í maga eða maga- og vélindamótum sem er staðbundið langt gengið og óskurðtækt eða með meinvörpum og CLDN18.2 jákvæð æxli, er ekki gert ráð fyrir klínískt marktækum mun á verkun eða öryggi milli 800/400 mg/m² skammta af zolbetuximabi á 2 vikna fresti og 800/600 mg/m² á 3 vikna fresti.

Ónæmingargeta

Byggt á heildargreiningu gagna úr tveimur 3. stigs rannsóknum var heildartíðni ónæmingargetu 9,5% (46 af alls 485 sjúklingum sem fengu meðferð með zolbetuximabi 800/600 mg/m² á 3 vikna fresti í samsettri meðferð með mFOLFOX6/CAPOX reyndust jákvæðir fyrir mótefnum gegn lyfinu [ADA]). Tíðni hlutleysandi mótefna var 3,3% (16 af alls 485 sjúklingum). Vegna lítillar tíðni mótefna gegn lyfinu eru áhrif þessara mótefna á lyfjahvörf, öryggi og/eða virkni zolbetuximabs óljós.

Verkun og öryggi

Kirtilkrabbamein í maga eða maga- og vélindamótum

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

Öryggi og verkun zolbetuximabs samhliða krabbameinslyfjameðferð var metið í tveimur 3. stigs, tvíblindum, slembiröðuðum, fjölsetra rannsóknum sem tóku til 1.072 sjúklinga með HER2-neikvætt kirtilkrabbamein í maga eða maga- og vélindamótum sem var staðbundið langt gengið og óskurðtækt eða með meinvörpum og CLDN18.2 jákvæð æxli. CLDN18.2 jákvæðni (skilgreind sem $\geq 75\%$ æxlisfrumna sem sýna miðlungsmikla til sterka CLDN18 himnulitun) var ákvörðuð með vefjalitun (e. immunohistochemistry) á vefjasýnum úr æxli úr maga eða maga- og vélindamótum hjá öllum sjúklingum með VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx-prófi sem framkvæmt var á miðlægri rannsóknarstofu.

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort zolbetuximab samhliða krabbameinslyfjameðferð (n=283 í SPOTLIGHT, n=254 í GLOW) eða lyfleysu samhliða krabbameinslyfjameðferð (n=282 í SPOTLIGHT, n=253 í GLOW). Zolbetuximab var gefið í bláæð með 800 mg/m² hleðsluskammti (á degi 1 í meðferðarlotu 1) sem fylgt var eftir með 600 mg/m² viðhaldsskammti á 3 vikna fresti samhliða annaðhvort mFOLFOX6 (oxalíplatíni, fólínsýru og flúoróúrasíli) eða CAPOX (oxalíplatíni og capecitabíni).

Sjúklingar í SPOTLIGHT-rannsókninni fengu á bilinu 1–12 meðferðir með mFOLFOX6 [oxalíplatíni 85 mg/m², fólínsýru (leukóvoríni eða staðbundnu jafngildu lyfi) 400 mg/m², flúoróúracíli 400 mg/m² gefið sem stök inndæling og flúoróúracíli 2.400 mg/m² gefið sem samfelld innrennsli] gefnar á 1.,

15. og 29. degi 42 daga meðferðarlotu. Eftir 12 meðferðir var sjúklingum leyft að halda meðferð áfram með zolbetuximabi, 5-flúoróúrasíli og fólínsýru (leukóvoríni eða staðbundnu jafngildu lyfi) samkvæmt ákvörðun rannsakanda þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Sjúklingar í GLOW-rannsókninni fengu á bilinu 1–8 meðferðir með CAPOX sem gefið var á 1. degi (oxalíplatín 130 mg/m²) og á 1. til 14. degi (capecitabín 1.000 mg/m²) 21 dags meðferðarlotu. Eftir 8 meðferðir með oxalíplatíni var sjúklingum leyft að halda meðferð áfram með zolbetuximabi og capecitabíni samkvæmt ákvörðun rannsakanda þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Eiginleikar við upphaf rannsóknar voru almennt svipaðir, að undanskildu hlutfalli sjúklinga af asískum uppruna samanborið við sjúklinga sem ekki voru af asískum uppruna í hvorri rannsókn.

Í SPOTLIGHT-rannsókninni var miðgildi aldurs 61 ár (bil: 20 til 86), 62% voru karlkyns; 53% voru hvítir, 38% voru af asískum uppruna; 31% var frá Asíu og 69% voru ekki frá Asíu. Í upphafi voru sjúklingar með færnisbrot 0 (43%) eða 1 (57%) á ECOG-kvarða (Eastern Cooperative Oncology Group). Líkamsyfirborð sjúklinga var að meðaltali 1,7 m² (bil: 1,1 til 2,5). Miðgildi tíma frá greiningu var 56 dagar (bil: 2 til 5.366); 36% æxlistegunda voru dreifðar, 24% voru í þörmum; 76% voru með kirtilkrabbamein í maga, 24% voru með kirtilkrabbamein á maga- og vélindamótum; 16% voru með staðbundinn langt genginn sjúkdóm og 84% voru með sjúkdóm með meinvörpum.

Í GLOW-rannsókninni var miðgildi aldurs 60 ár (bil: 21 til 83); 62% voru karlkyns; 37% voru hvítir, 63% voru af asískum uppruna; 62% voru frá Asíu og 38% voru ekki frá Asíu. Í upphafi voru sjúklingar með færnisbrot 0 (43%) eða 1 (57%) á ECOG-kvarða (Eastern Cooperative Oncology Group). Líkamsyfirborð sjúklinga var að meðaltali 1,7 m² (bil: 1,1 til 2,3). Miðgildi tíma frá greiningu var 44 dagar (bil: 2 til 6.010); 37% æxlistegunda voru dreifðar, 15% voru í þörmum; 84% voru með kirtilkrabbamein í maga, 16% voru með kirtilkrabbamein á maga- og vélindamótum; 12% voru með staðbundinn langt genginn sjúkdóm og 88% voru með sjúkdóm með meinvörpum.

Aðalendapunktur verkunar var lifun án versnunar (PFS) eins og hún var metin samkvæmt RECIST v1.1 af óháðri matsnefnd (IRC). Lykilaukaendapunktur verkunar var heildarlifun (OS). Aðrir aukaendapunktur verkunar voru hlutlæg svörunartíðni (ORR) og lengd svörunar (DOR), metin samkvæmt RECIST v1.1 af óháðri matsnefnd.

Við frumgreiningu (lokagreiningu á lifun án versnunar sjúkdóms og milligreiningu á heildarlifun) sýndi SPOTLIGHT-rannsóknin tölfræðilega marktækan ávinning hvað varðar lifun án versnunar (samkvæmt mati IRC) og heildarlifun hjá sjúklingum sem fengu zolbetuximab samhliða mFOLFOX6 samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu samhliða mFOLFOX6. Áhættuhlutfall fyrir lifun án versnunar sjúkdóms 0,751 (95% öryggisbil: 0,598; 0,942; einhliða P = 0,0066) og áhættuhlutfall heildarlifunar var 0,750 (95% öryggisbil: 0,601; 0,936; einhliða P = 0,0053).

Uppfærða greiningu á lifun án versnunar sjúkdóms og lokagreiningu á heildarlifun fyrir SPOTLIGHT er að finna í töflu 5 og myndir 1-2 sýna Kaplan-Meier ferla.

Við frumgreiningu (lokagreiningu á lifun án versnunar sjúkdóms og milligreiningu á heildarlifun) sýndi GLOW-rannsóknin tölfræðilega marktækan ávinning hvað varðar lifun án versnunar (samkvæmt mati IRC) og heildarlifun hjá sjúklingum sem fengu zolbetuximab samhliða CAPOX samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu samhliða CAPOX. Áhættuhlutfall fyrir lifun án versnunar sjúkdóms 0,687 (95% öryggisbil: 0,544; 0,866; einhliða P = 0,0007) og áhættuhlutfall heildarlifunar var 0,771 (95% öryggisbil: 0,615; 0,965; einhliða P = 0,0118).

Uppfærða greiningu á lifun án versnunar sjúkdóms og lokagreiningu á heildarlifun fyrir GLOW er að finna í töflu 5 og myndir 3–4 sýna Kaplan-Meier ferla.

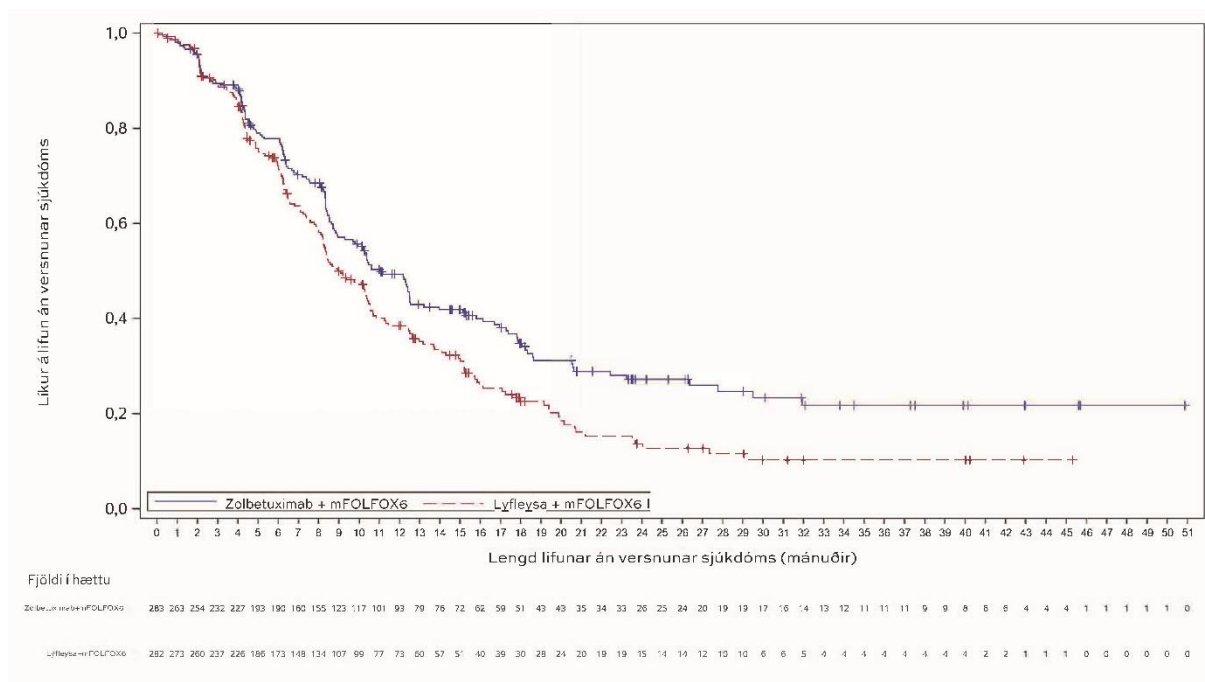
Tafla 5. Niðurstöður verkunar í SPOTLIGHT og GLOW

Endapunktur	SPOTLIGHT ^a		GLOW ^b	
	Zolbetuximab með mFOLFOX6 n = 283	Lyfleysa með mFOLFOX6 n = 282	Zolbetuximab með CAPOX n = 254	Lyfleysa með CAPOX n = 253
Lifun án versnunar sjúkdóms				
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	159 (56,2)	187 (66,3)	153 (60,2)	182 (71,9)
Miðgildi í mánuðum (95% öryggisbil) ^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)
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil) ^{d,e}	0,734 (0,591; 0,910)		0,689 (0,552; 0,860)	
Heildarlifun				
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	197 (69,6)	217 (77,0)	180 (70,9)	207 (81,8)
Miðgildi í mánuðum (95% öryggisbil) ^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)
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil) ^{d,e}	0,784 (0,644; 0,954)		0,763 (0,615; 0,965)	
Hlutlæg svörunartíðni (ORR), lengd svörunar (DOR),				
Hlutlæg svörunartíðni (%) (95% öryggisbil) ^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)
Lengd svörunar í mánuðum (95% öryggisbil) ^f	9,0 (7,5; 10,4)	8,1 (6,5; 11,4)	6,3 (5,4; 8,3)	6,1 (4,4; 6,3)

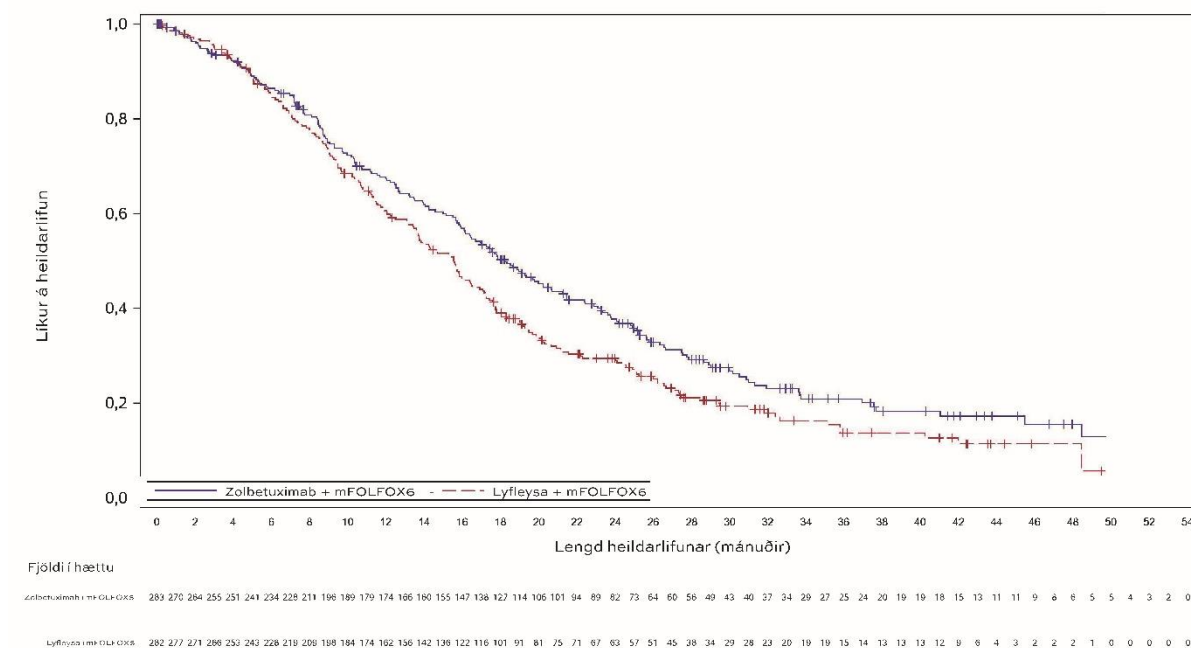
- ^a. Dagsetning þegar hætt var að safna gögnum í SPOTLIGHT: 8. september 2023, miðgildi eftirfylgnitíma hjá hópnum sem fékk zolbetuximab samhliða mFOLFOX6 var 18,0 mánuðir.
- ^b. Dagsetning þegar hætt var að safna gögnum í GLOW: 12. janúar 2024, miðgildi eftirfylgnitíma hjá hópnum sem fékk zolbetuximab samhliða CAPOX var 20,6 mánuðir.
- ^c. Byggt á Kaplan-Meier mati.
- ^d. Lagskiptingarþættir voru svæði, fjöldi staða með meinvörpum, fyrra maganám metið með gagnvirkri svörunartækni (e. interactive response technology) og auðkenni rannsóknar (SPOTLIGHT/GLOW).
- ^e. Byggt á hlutfallslegu Cox-áhættulíkani þar sem meðferð, svæði, fjöldi líffæra með meinvörpum og fyrra maganám eru skýringarbreytur og auðkenni rannsóknar (SPOTLIGHT/GLOW).
- ^f. Byggt á mati IRC og óstaðfestum svörunum.

Samþætt virknigreining á lokagreiningu á heildarlifun og uppfærðri greiningu á lifun án versnunar sjúkdóms í SPOTLIGHT og GLOW leiddi í ljós að miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (samkvæmt mati IRC) var 9,2 mánuðir (95% öryggisbil: 8,4; 10,4) fyrir zolbetuximab ásamt mFOLFOX6/CAPOX samanborið við 8,2 mánuði (95% öryggisbil: 7,6; 8,4) fyrir lyfleysu með mFOLFOX6/CAPOX [áhættuhlutfall 0,712; 95% öryggisbil: 0,610; 0,831] og miðgildi heildarlifunar fyrir zolbetuximab samhliða mFOLFOX6/CAPOX var 16,4 mánuðir (95% öryggisbil: 15,0; 17,9) samanborið við 13,7 mánuði (95% öryggisbil: 12,3; 15,3) fyrir lyfleysu með mFOLFOX6/CAPOX [áhættuhlutfall 0,774; 95% öryggisbil: 0,672; 0,892].

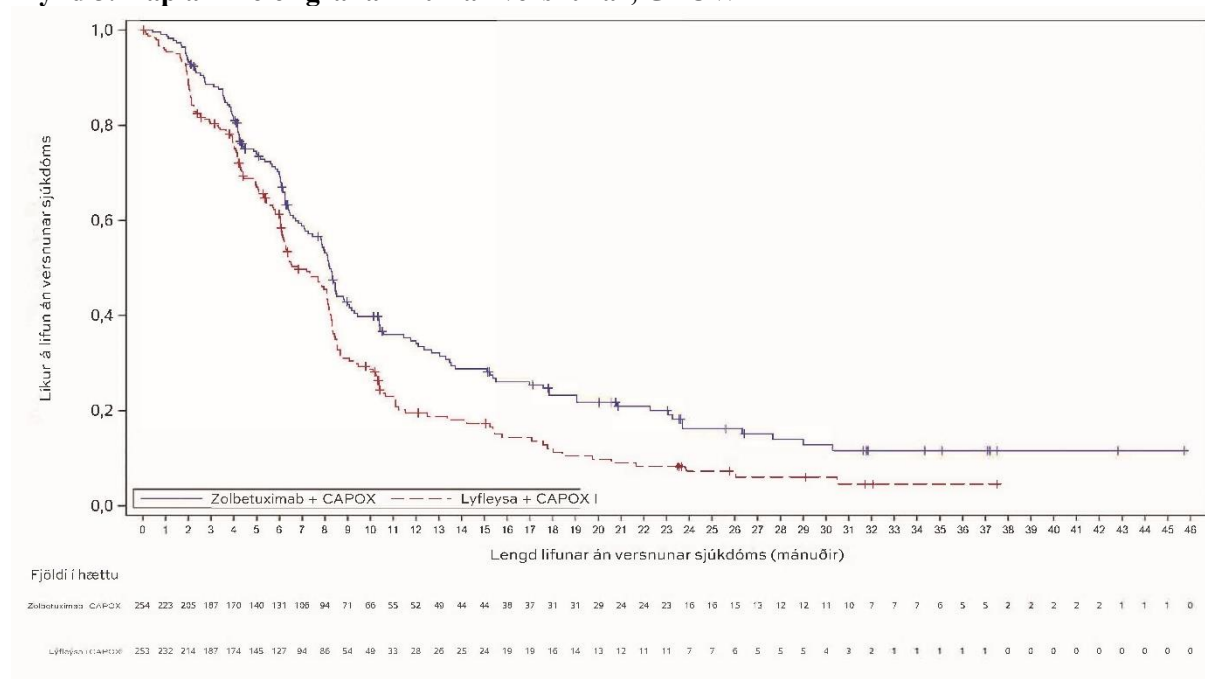
Mynd 1. Kaplan Meier graf af lifun án versnunar, SPOTLIGHT



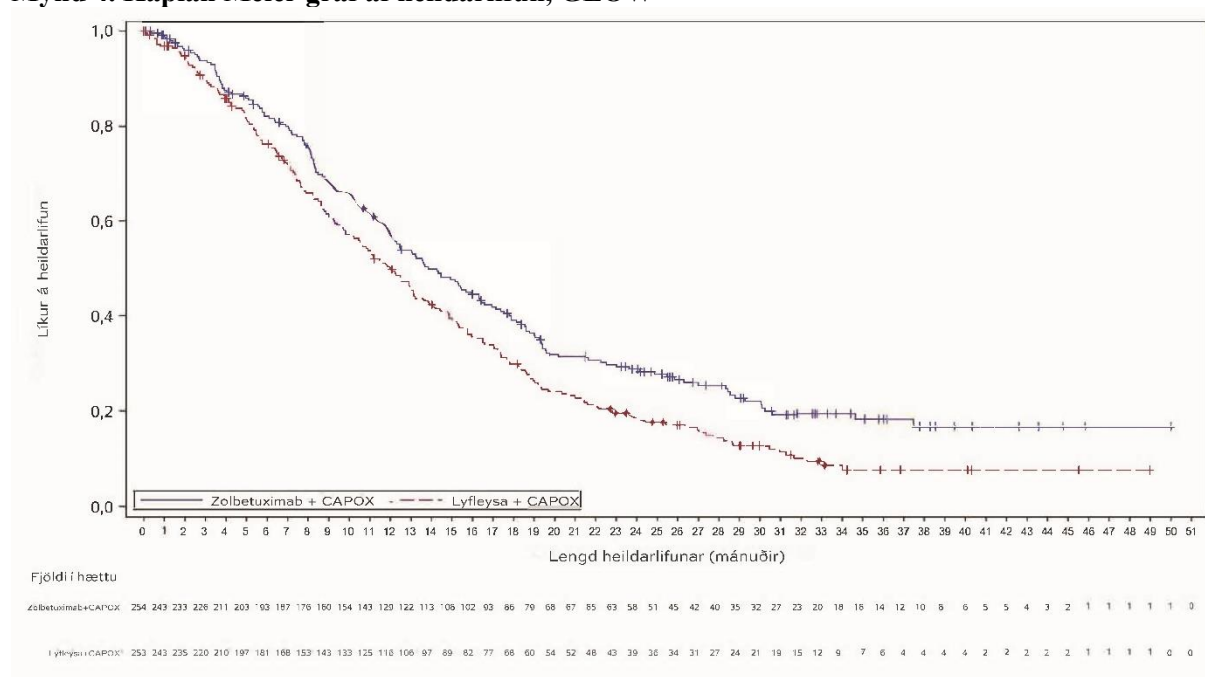
Mynd 2. Kaplan Meier graf af heildarlifun, SPOTLIGHT



Mynd 3. Kaplan Meier graf af lifun án versnunar, GLOW



Mynd 4. Kaplan Meier graf af heildarlifun, GLOW



Könnunargreiningar á verkun hjá undirhópum í SPOTLIGHT og GLOW sýndu mun á lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun hjá hvítum sjúklingum samanborið við sjúklinga af asískum uppruna.

Í SPOTLIGHT leiddi þetta til lifunar án versnunar sjúkdóms (samkvæmt mati IRC) með hættuhlutfallið 0,872 [95% CI: 0,653; 1,164] og heildarlifunar með hættuhlutfallið 0,940 [95% CI: 0,718; 1,231] fyrir zolbetuximab samhliða mFOLFOX6 samanborið við lyfleysu samhliða mFOLFOX6, hjá hvítum sjúklingum. Hjá sjúklingum af asískum uppruna leiddi þetta til lifunar án versnunar sjúkdóms (samkvæmt mati IRC) með hættuhlutfallið 0,526 [95% CI: 0,354; 0,781] og heildarlifunar með hættuhlutfallið 0,636 [95% CI: 0,450; 0,899] fyrir zolbetuximab samhliða mFOLFOX6 samanborið við lyfleysu samhliða mFOLFOX6. Í GLOW leiddi þetta til lifunar án versnunar sjúkdóms (samkvæmt mati IRC) með hættuhlutfallið 0,891 [95% CI: 0,622; 1,276] og heildarlifunar með hættuhlutfallið 0,805 [95% CI: 0,579; 1,120] fyrir zolbetuximab samhliða CAPOX samanborið við lyfleysu samhliða CAPOX, hjá hvítum sjúklingum. Hjá sjúklingum af asískum

uppruna leiddi þetta til lifunar án versnunar sjúkdóms (samkvæmt mati IRC) með hættuhlutfallið 0,616 [95% CI: 0,467; 0,813] og heildarlifunar með hættuhlutfallið 0,710 [95% CI: 0,549; 0,917] fyrir zolbetuximab samhliða CAPOX samanborið við lyfleysu samhliða CAPOX.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á zolbetuximabi hjá öllum undirhópum barna við kirtilkrabbameini í maga eða í maga- og vélindamótum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir gjöf í bláæð voru lyfjahvörf zolbetuximabs skammtaháð við skammta á bilinu 33 mg/m² til 1.000 mg/m². Þegar 800/600 mg/m² var gefið á 3 vikna fresti náðist jafnvægi eftir 24 vikur með meðal (staðalfrávik) C_{max} og AUC_{tau} við 453 (82) µg/ml og 4.125 (1.169) dag•µg/ml, í sömu röð, byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Við gjöf 800/400 mg/m² á 2 vikna fresti er gert ráð fyrir að jafnvægi náist eftir 22 vikur með meðal (staðalfrávik) C_{max} og AUC_{tau} við 359 (68) µg/ml og 2.758 (779) dag•µg/ml, í sömu röð, byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Dreifing

Áætlað meðaldreifingarrúmmál zolbetuximabs við jafnvægi var 5,5 l.

Umbrot

Búist er við að zolbetuximab sundrist í lítil peptíð og aminosýrur.

Brotthvarf

Úthreinsun zolbetuximabs (CL) minnkaði með tímanum og hámarkslækkun frá grunngildum var 57,6% sem leiddi til þess að meðalúthreinsun þýðis við jafnvægi (CL_{ss}) var 0,0117 l/klst. Helmingunartími zolbetuximabs var á bilinu 7,6 til 15,2 dagar meðan á meðferð stóð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Lyfjahvarfagreining á þýði bendir til að aldur [bil: 22 til 83 ár; 32,2% (230/714) voru >65 ára, 5,0% (36/714) voru >75 ára] hafi ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf zolbetuximabs.

Kynþáttur og kyn

Samkvæmt lyfjahvarfagreiningu á þýði greindist enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum zolbetuximabs á grundvelli kyns [62,3% karlar, 37,7% konur] eða kynþáttar [50,1% hvítir, 42,2% asískir, 4,2% vantar, 2,7% annað og 0,8% svartir].

Skert nýrnastarfsemi

Samkvæmt lyfjahvarfagreiningu á þýði þar sem notaðar voru upplýsingar úr klínískum rannsóknum á sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga eða á maga- og vélindamótum, kom enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum zolbetuximabs fram hjá sjúklingum með væga (CrCL ≥ 60 til <90 ml/mín.; n = 298) til miðlungsmikla (CrCL ≥ 30 til <60 ml/mín.; n = 109) skerðingu á nýrnastarfsemi samkvæmt kreatínínúthreinsun sem metin er með Cockcroft-Gault formúlunni. Zolbetuximab hefur aðeins verið metið hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCL ≥ 15 til <30 ml/mín.; n = 1). Áhrif verulegrar skerðingar á nýrnastarfsemi á lyfjahvörf zolbetuximabs eru óþekkt.

Skert lifrarstarfsemi

Samkvæmt lyfjahvarfagreiningu á þýði þar sem notaðar voru upplýsingar úr klínískum rannsóknum á sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga eða á maga- og vélindamótum, kom enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum zolbetuximabs fram hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi samkvæmt heildargallrauða (TB) og ASAT (TB $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN, eða TB >1 til $1,5 \times$ ULN og hvaða ASAT sem er; $n = 108$). Zolbetuximab hefur aðeins verið metið hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (TB $>1,5$ til $3 \times$ ULN og hvaða ASAT sem er; $n = 4$) og hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (TB >3 til $10 \times$ ULN og hvaða ASAT sem er). Áhrif miðlungsmikillar eða verulegrar skerðingar á lifrarstarfsemi á lyfjahvörf zolbetuximabs eru óþekkt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar langtíma rannsóknir hafa verið framkvæmdar á dýrum til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi eða stökkbreytandi áhrif.

Engar eiturveirkanir eða aðrar aukaverkanir tengdar zolbetuximabi komu fram á hjarta- og æðakerfi, öndunarfæri eða miðtaugakerfi hjá músum sem fengu zolbetuximab í 13 vikur við altæka útsetningu sem var allt að 7,0-föld útsetning fyrir menn við ráðlagðan skammt sem er 600 mg/m² (byggt á AUC) eða hjá cynomolgus-öpum sem fengu zolbetuximab í 4 vikur við altæka útsetningu sem var allt að 6,1-föld útsetning fyrir menn við ráðlagðan skammt sem er 600 mg/m² (byggt á AUC).

Í rannsókn á eiturvekunum á þroska fósturvísis/fósturs, þar sem zolbetuximab var gefið ungafullum músum á tímabili líffæramyndunar við altæka útsetningu sem var allt að 6,2-föld útsetning fyrir menn við ráðlagðan skammt sem er 600 mg/m² (byggt á AUC), fór zolbetuximab yfir fylgju. Styrkur zolbetuximabs í sermi fósturs á 18. degi meðgöngu var hærri en í sermi móður á 16. degi meðgöngu. Zolbetuximab leiddi ekki til frávika útvortis eða í líffærum hjá fósturum (vansköpunar eða afbrigðileika).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Argínín
Fosfórsýra (E 338)
Súkrósi
Pólýsorbit 80 (E 433)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Óopnað hettuglas

4 ár.

Blönduð lausn í hettuglasi

Blandaða lausn í hettuglasi má geyma við stofuhita (≤ 25 °C) í allt að 6 klukkustundir. Ekki má frysta hana eða hafa í beinu sólarljósi. Farga skal ónotuðum hettuglösum með blandaðri lausn sem komin eru fram yfir ráðlagðan geymslutíma.

Þynnt lausn í innrennslispoka

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota þynntu lausnina í pökanum strax. Ef hún er ekki gefin strax skal geyma tilbúinn innrennslispoka:

- í kæli (2 °C til 8 °C) ekki lengur en í 24 klst., að meðtöldum innrennslistíma, frá því að undirbúningi innrennslispökans er lokið. Má ekki frjósa.
- við stofuhita (≤ 25 °C) í mest 8 klst., að meðtöldum innrennslistíma, frá því að tilbúinn innrennslispoki er tekinn úr kæli.

Verjið gegn beinu sólarljósi. Farga skal ónotuðum tilbúnum innrennslispökum sem komnir eru fram yfir ráðlagðan geymslutíma.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Hettuglas með Vyloy 100 mg stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn

20 ml hettuglas úr gleri af gerð I með evrópskum „blow-back“-eiginleika, gráum brómóbútýlgúmmitappa með etýlentetraflúoretýlen-filmu og álinnsigli með grænu loki.

Hettuglas með Vyloy 300 mg stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn

50 ml hettuglas úr gleri af gerð I með evrópskum „blow-back“-eiginleika, gráum brómóbútýlgúmmitappa með etýlentetraflúoretýlen-filmu og álinnsigli með fjólubláu loki.

Pakkingastærðir með 100 mg: ein askja sem inniheldur 1 eða 3 hettuglös.

Pakkingastærðir með 300 mg: ein askja sem inniheldur 1 hettuglas.

Ekki er víst að báðar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar fyrir undirbúning og lyfjagjöf

Blöndun í stakskammta hettuglasi

- Fylgið verklagsreglum um rétta meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja.
- Notið viðeigandi smitgátaraðferð við blöndun og undirbúning lausna.
- Reiknið út ráðlagðan skammt byggt á líkamsyfirborði sjúklings til að ákvarða fjölda þeirra hettuglasa sem til þarf.
- Blandið duftinu í hverju hettuglasi sem hér segir. Ef hægt er skal beina straumi sæfða vatnsins fyrir stungulyf meðfram veggjum hettuglassins en ekki beint á frostþurrkaða duftið:
 - a. 100 mg hettuglas: Bætið rólega við 5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf þannig að úr verði 20 mg/ml af zolbetuximabi.
 - b. 300 mg hettuglas: Bætið rólega við 15 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf þannig að úr verði 20 mg/ml af zolbetuximabi.
- Snúið hverju hettuglasi hægt í hringi þar til innihaldið er alveg uppleyst. Látið blandaða hettuglasið/-glösin ná jafnvægi. Skoðið lausnina þar til allar loftbólur eru horfnar. Ekki má hrista hettuglasið.
- Skoðið lausnina og athugið hvort agnir eða litabreytingar séu til staðar. Blandaða lausnin á að vera tær eða lítilllega ópallýsandi, litlaus til ljósgul og laus við sýnilegar agnir. Fargið öllum hettuglösum með sýnilegum ögnum eða litabreytingum.
- Bæta skal blönduðu lausninni úr hettuglasinu/-glösunum, sem byggist á útreiknuðu magni skammta, tafarlaust við innrennslispökann. Þetta lyf inniheldur ekki rotvarnarefni. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust skal leita upplýsinga í kafla 6.3 um geymslu blandaðra hettuglasa.

Þynning í innrennslispoka

- Dragið útreiknað magn af blandaðri lausn upp úr hettuglasinu/-glösunum og færið yfir í innrennslispoka.
- Þynnið með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn. Stærð innrennslispokans á að rúma nægilegt magn þynningarefnis til að ná lokastyrknum 2 mg/ml af zolbetuximabi.

Þynnt zolbetuximab-lausn er samrýmanleg við innrennslispoka úr pólýetýleni (PE), pólýprópýleni (PP), pólývínýlklóríði (PVC) með mýkiefni [dí-(2-etylhexýl) þalati (DEHP) eða tríoktýltrímellítati (TOTM)], etýlenprópýlen samfjölíðu, etýlenvínýlasetat (EVA) samfjölíðu, PP og stýren-etýlen-bútýlen-stýren samfjölíðu eða gleri (glas til lyfjagjafar) og innrennslisslöngur úr PE, pólýúretani (PU), PVC með mýkiefni [DEHP, TOTM eða dí-(2-etylhexýl) tereþalati], pólýbútadíeni (PB) eða gúmmilíkisbreyttu PP með himnusium í slöngunni (gatastærð 0,2 µm) úr pólýetersúlfóni (PES) eða pólýsúlfóni.

- Blandið þynntri lausninni saman með því að hvolfa henni gætilega. Ekki má hrista pokann.
- Skoðið innrennslispokann með tilliti til agna fyrir notkun. Þynnta lausnin á að vera án sýnilegra agna. Ekki má nota innrennslispokann ef vart verður við agnir.
- Fargið ónotuðu innihaldi sem kann að vera eftir í stakskammmta hettuglösunum.

Lyfjagiöf

- Ekki má gefa önnur lyf um sömu innrennslisslöngu á sama tíma.
- Gefið innrennslið strax á að minnsta kosti 2 klukkustundum um bláæðalegg. Ekki má gefa lyfið með innðælingu (e. intravenous push/bolus).

Enginn ósamrýmanleiki hefur komið fram við yfirfærslubúnað með lokuðu kerfi úr PP, PE, ryðfríu stáli, sílikoni (gúmmí/olíu/resíni), pólýísópreni, PVC eða með mýkiefni [TOTM], akrýlnítríl-bútadíen-stýreni (ABS) samfjölíðu, metýlmetakrýlat-ABS samfjölíðu, hitadeigu gúmmílíki, pólýtetraflúoretýleni, pólýkarbónati, PES, akrýlsamfjölíðu, pólýbútýlen tereþalati, PB eða EVA samfjölíðu.

Ekki hefur orðið vart við ósamrýmanleika við tengi miðlægs bláæðaleggs úr sílikongúmmí, títanblendi eða PVC með mýkiefni [TOTM].

- Ráðlagt er að nota slöngusíur (gatastærð 0,2 µm með efnum sem talin eru upp hér að ofan) meðan lyfið er gefið.
- Ef lyfið er ekki notað tafarlaust skal leita upplýsinga í kafla 6.3 um geymslu tilbúins innrennslispoka.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. september 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Vyloy 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
zolbetuximab

2. VIRK EFNI

Hvert hettuglas með dufti inniheldur 100 mg af zolbetuximabi.
Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 20 mg af zolbetuximabi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur argínín, fosfórsýru (E 338), súkrósa og pólýsorbit 80 (E 433).

Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

3 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Má ekki hrista.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS

Vyloy 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
zolbetuximab

2. VIRK EFNI

Hvert hettuglas með dufti inniheldur 100 mg af zolbetuximabi.
Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 20 mg af zolbetuximabi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur argínín, E 338, súkrósa og E 433.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Má ekki hrista.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Vyloy 300 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
zolbetuximab

2. VIRK EFNI

Hvert hettuglas með dufti inniheldur 300 mg af zolbetuximabi.
Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 20 mg af zolbetuximabi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur argínín, fosfórsýru (E 338), súkrósa og pólýsorbit 80 (E 433).

Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Má ekki hrista.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1856/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS

Vyloy 300 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
zolbetuximab

2. VIRK EFNI

Hvert hettuglas með dufti inniheldur 300 mg af zolbetuximabi.
Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 20 mg af zolbetuximabi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur argínín, E 338, súkrósa og E 433.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Má ekki hrista.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1856/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Vyloy 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Vyloy 300 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

zolbetuximab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður en þér er gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Vyloy og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Vyloy
3. Hvernig Vyloy er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vyloy
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vyloy og við hverju það er notað

Vyloy inniheldur virka efnið zolbetuximab sem er einstofna mótefni sem getur þekkt og tengst ákveðnum krabbameinsfrumum. Með því að festa sig við þessar krabbameinsfrumur veldur lyfið því að ónæmiskerfið ræðst á þær og drepur.

Lyfið er notað til meðferðar hjá fullorðnum við krabbameini í maga eða við mót maga og vélinda. Mót maga og vélinda er staðurinn þar sem vélindað tengist maganum.

Lyfið er gefið sjúklingum með æxli sem eru jákvæð fyrir próteini sem kallast *CLDN18.2* (*Claudin18.2*) (sem þýðir að próteinið er framleitt í frumunum) og neikvæð fyrir próteinum sem kallast HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2) (sem þýðir að ekkert eða aðeins lítið magn próteinsins er framleitt). Það er gefið sjúklingum þegar ekki er hægt að fjarlægja krabbamein í maga eða við mót vélinda og maga með skurðaðgerð eða þegar krabbameinið hefur dreift sér til annarra líkamshluta.

Lyfið er gefið í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum sem innihalda flúorópýrimidín og/eða platínu. Það er mikilvægt að þú lesir einnig fylgiseðla þeirra lyfja. Ef þú óskar nánari upplýsinga um þessi lyf skaltu ræða við lækinn.

2. Áður en byrjað er að gefa Vyloy

Ekki má gefa þér Vyloy

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir zolbetuximabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en lyfið er gefið því það getur valdið:

- **Ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. bráðaofnæmi.** Alvarleg ofnæmisviðbrögð geta komið fram meðan þú ert að fá innrennslid eða eftir að innrennslinu er lokið. Láttu lækinn vita eða leitaðu

strax læknishjálpar ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi einkennum alvarlegra ofnæmisviðbragða:

- kláði, bólgin bleik eða rauð húðsvæði (ofsakláði),
 - þrálátur hósti,
 - öndunarerfiðleikar eins og hvæsandi öndun eða
 - þrengsli í hálsi/raddbreyting.
- **Innrennslistengdum viðbrögðum.** Veruleg viðbrögð tengd innrennslinu (dreypinu) geta komið fram meðan þú ert að fá innrennslið eða eftir að innrennslinu er lokið. Láttu lækinn vita eða leitaðu strax læknishjálpar ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi einkennum innrennslistengdra viðbragða:
- ógleði,
 - uppköst,
 - kviðverkur,
 - aukin munnvatnsmyndun,
 - hiti,
 - óþægindi fyrir brjósti,
 - kuldahtrollur eða skjálfti,
 - bakverkur,
 - hósti eða
 - hár blóðþrýstingur (háþrýstingur).
- **Ógleði og uppköstum.** Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir ógleði áður en innrennslið hefst. Ógleði og uppköst eru mjög algeng meðan á meðferð stendur og geta stundum verið alvarleg. Verið getur að lækinn gefi þér annað lyf fyrir hvert innrennsli til að draga úr ógleði og uppköstum.

Láttu lækinn vita tafarlaust ef vart verður við einhver eftirtalinna einkenna eða ef þau versna. Lækinn getur hugsanlega:

- gefið þér önnur lyf til að draga úr einkennum eða til þess að koma í veg fyrir fylgikvilla,
- hægt á hraða innrennslisins, eða
- stöðvað meðferðina tímabundið eða fyrir fullt og allt.

Börn og unglingar

Notkun Vyloy á ekki við hjá börnum og unglingum þar sem lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshóp til meðferðar við krabbameini í maga eða við mót maga og vélinda.

Notkun annarra lyfja samhliða Vyloy

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga

Ekki má nota Vyloy ef þú ert barnshafandi nema lækinn ráðleggi það sérstaklega. Ekki er vitað hvort þetta lyf skaðar ófætt barn. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni áður en lyfið er notað.

Brjóstgjöf

Ekki er ráðlagt að vera með barn á brjósti meðan meðferð með Vyloy stendur yfir. Ekki er vitað hvort þetta lyf berst í brjóstamjólki. Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti eða áformar að vera með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Vyloy hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Vyloy inniheldur pólýsorbit 80

Lyfið inniheldur 1,05 mg og 3,15 mg af pólýsorbiti 80 í hverjum 100 mg og 300 mg skammti af Vyloy, talið í sömu röð. Pólýsorbit getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækinn vita ef þú ert með eitthvert þekkt ofnæmi.

Vyloy innrennsli inniheldur natríum

Lyfið inniheldur ekki natríum en hins vegar er saltlausn notuð til að þynna lyfið áður en innrennslið er gefið. Láttu lækinn vita ef þú fylgir saltskertu mataræði.

3. Hvernig Vyloy er gefið

Þú færð Vyloy á sjúkrahúsi eða læknastofu undir eftirliti læknis með reynslu af krabbameinsmeðferð. Lyfið verður gefið með innrennsli í bláæð (dreypi) á að minnsta kosti 2 klukkustundum.

Hversu mikið Vyloy þú færð

Læknirinn mun ákveða magn lyfsins sem þú færð. Þú færð lyfið yfirleitt á 2 eða 3 vikna fresti, það fer eftir öðrum krabbameinslyfjum sem læknirinn ákveður að gefa þér. Læknirinn ákveður nauðsynlegan fjölda meðferða.

Ef þú missir úr skammt af Vyloy

Mjög mikilvægt er að missa ekki úr skammt af lyfinu. Ef þú missir af tíma í lyfjagið skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og hægt er til að fá nýjan tíma.

Ef meðferð með Vyloy er hætt

Ekki má hætta meðferð með lyfinu án þess að það hafi verið rætt við lækinn. Ef meðferðinni er hætt getur verkun lyfsins hætt.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar hugsanlegar aukaverkanir geta verið alvarlegar:

- **Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. ofnæmi og bráðaofnæmisviðbrögð) – algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum). Láttu lækinn vita eða leitaðu strax læknishjálp ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum alvarlegra ofnæmisviðbragða: kláði, bólgin bleik eða rauð húðsvæði (ofsakláði), þrálátur hósti, öndunarerfiðleikar eins og hvæsandi öndun eða þrengsli í hálsi/raddbreyting.
- **Innrennslistengd viðbrögð – algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum). Láttu lækinn vita eða leitaðu strax læknishjálp ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum innrennslistengdra viðbragða: ógleði, uppköst, kviðverkur, aukin munnvatnsmyndun, hiti, óþægindi fyrir brjósti, kuldahrollur eða skjálfti, bakverkur, hósti eða hár blóðþrýstingur (háþrýstingur).
- **Ógleði og uppköst – mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Láttu lækinn vita ef þessi einkenni hverfa ekki eða versna.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir:

Ef þessar aukaverkanir verða verulegar skaltu láta lækinn vita.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- minnkuð matarlyst
- lág gildi hvítra blóðkorna
- lág gildi albúmíns í blóði (blóðalbúmínskortur)
- bólgnir fótleggir eða hendur (bjúgur á útlimum)
- þyngdartap
- hiti

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- meltingartruflanir
- aukin munnvatnsmyndun
- hækkaður blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- kuldahrollur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vyloy

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn er ábyrgur fyrir geymslu lyfsins og fyrir réttri förgun á ónotuðu lyfi. Eftirfarandi upplýsingar eru ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á hettuglasi á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið ekki lyfjaleifar úr stakskammta hettuglösum til að nota síðar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vyloy inniheldur

- Virka innihaldsefnið er zolbetuximab.
- Eitt 100 mg hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 100 mg af zolbetuximabi.
- Eitt 300 mg hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 300 mg af zolbetuximabi.
- Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 20 mg af zolbetuximabi.
- Önnur innihaldsefni eru argínín, fosfórsýra (E 338), súkrósi og pólýsorbit 80 (E 433) (sjá kafla 2 „Vyloy inniheldur pólýsorbit 80“).

Lýsing á útliti Vyloy og pakkningastærðir

Vyloy stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn er hvítt til beinhvítt frostþurrkað duft.

Vyloy kemur í öskju sem inniheldur 1 eða 3 hettuglös úr gleri.

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holland

Framleiðandi

Astellas Ireland Co. Limited

Killorglin

Co Kerry

V93 FC86

Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Norge

Astellas Pharma

Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 8772668

España

Astellas Pharma S.A.

Tel: +34 91 4952700

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.

Tel.: +48 225451 111

France

Astellas Pharma S.A.S.

Tél: +33 (0)1 55917500

Portugal

Astellas Farma, Lda.

Tel: +351 21 4401300

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf
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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Leiðbeiningar fyrir undirbúning og lyfjagjöfBlöndun í stakskammta hettuglasi

- Fylgið verklagsreglum um rétta meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja.
- Notið viðeigandi smitgátaraðferð við blöndun og undirbúning lausna.
- Reiknið út ráðlagðan skammt byggt á líkamsyfirborði sjúklings til að ákvarða fjölda þeirra hettuglasa sem til þarf.
- Blandið duftinu í hverju hettuglasi sem hér segir. Ef hægt er skal beina straumi sæfða vatnsins fyrir stungulyf meðfram veggjum hettuglassins en ekki beint á frostþurrkaða duftið:
 - a. 100 mg hettuglas: Bætið rólega við 5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf þannig að úr verði 20 mg/ml af zolbetuximabi.
 - b. 300 mg hettuglas: Bætið rólega við 15 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf þannig að úr verði 20 mg/ml af zolbetuximabi.

- Snúið hverju hettuglasi hægt í hringi þar til innihaldið er alveg uppleyst. Látið blandaða hettuglasið/-glösin ná jafnvægi. Skoðið lausnina þar til allar loftbólur eru horfnar. Ekki má hrista hettuglasið.
- Skoðið lausnina og athugið hvort agnir eða litabreytingar séu til staðar. Blandaða lausnin á að vera tær eða lítillaga ópallýsandi, litlaus til ljósgul og laus við sýnilegar agnir. Fargið öllum hettuglögum með sýnilegum ögnum eða litabreytingum.
- Bæta skal blönduðu lausninni úr hettuglasinu/-glösunum, sem byggist á útreiknuðu magni skammta, tafarlaust við innrennslispokann. Þetta lyf inniheldur ekki rotvarnarefni.

Þynning í innrennslispoka

- Dragið útreiknað magn af blandaðri lausn upp úr hettuglasinu/-glösunum og færið yfir í innrennslispoka.
- Þynnið með natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Stærð innrennslispokans á að rúma nægilegt magn þynningarefnis til að ná lokastyrknum 2 mg/ml af zolbetuximabi.

Þynnt zolbetuximab-lausn er samrýmanleg við innrennslispoka úr pólýetýleni (PE), pólýprópýleni (PP), pólývínýlklóríði (PVC) með mýkiefni [dí-(2-etylhexýl) þalati (DEHP) eða tríoktýltrímellítati (TOTM)], etýlenprópýlen samfjölliðu, etýlenvínýlasetat (EVA) samfjölliðu, PP og stýren-etýlen-bútýlen-stýren samfjölliðu eða gleri (glas til lyfjagjafar) og innrennslisslängur úr PE, pólýúretani (PU), PVC með mýkiefni [DEHP, TOTM eða dí-(2-etylhexýl) tereþalati], pólýbútadíeni (PB) eða gúmmílikisbreyttu PP með himnusíum í slöngunni (gatastærð 0,2 µm) úr pólýetersúlfóni (PES) eða pólýsúlfóni.

- Blandið þynntri lausninni saman með því að hvolfa henni gætilega. Ekki má hrista pokann.
- Skoðið innrennslispokann með tilliti til agna fyrir notkun. Þynnta lausnin á að vera án sýnilegra agna. Ekki má nota innrennslispokann ef vart verður við agnir.
- Fargið ónotuðu innihaldi sem kann að vera eftir í stakskammta hettuglögum.

Lyfjagið

- Ekki má gefa önnur lyf um sömu innrennslisslängu á sama tíma.
- Gefið innrennslíð strax á að minnsta kosti 2 klukkustundum um bláæðalegg. Ekki má gefa lyfið með inndælingu (e. intravenous push/bolus).

Enginn ósamrýmanleiki hefur komið fram við yfirfærslubúnað með lokuðu kerfi úr PP, PE, ryðfríu stáli, sílikoni (gúmmí/olíu/resíni), pólýisópreni, PVC eða með mýkiefni [TOTM], akrýlnítril-bútadíen-stýreni (ABS) samfjölliðu, metýlmetakrílat-ABS samfjölliðu, hitadeigu gúmmílíki, pólýtetraflúoretýleni, pólýkarbónati, PES, akrýlsamfjölliðu, pólýbútýlen tereþalati, PB eða EVA samfjölliðu.

Ekki hefur orðið vart við ósamrýmanleika við tengi miðlægs bláæðaleggs úr sílikongúmmíi, títanblendi eða PVC með mýkiefni [TOTM].

- Ráðlagt er að nota slöngusíur (gatastærð 0,2 µm með efnum sem talin eru upp hér að ofan) meðan lyfið er gefið.

Förgun

Vyloy er eingöngu einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.