ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vyloy 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Vyloy 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vyloy 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Każda fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 100 mg zolbetuksymabu.

Vyloy 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Każda fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 300 mg zolbetuksymabu.

Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 20 mg zolbetuksymabu.

Zolbetuksymab jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml koncentratu zawiera 0,21 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały do białawego liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vyloy, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do leczenia w pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) wykazującym obecność klaudyny (CLDN) 18.2 (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być zlecane, rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Należy zapewnić dostępność środków do leczenia reakcji nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych.

Kwalifikacja pacjentów

Pacjenci kwalifikujący się do leczenia powinni mieć guza CLDN18.2-dodatniego definiowanego jako ≥75% komórek guza wykazujących umiarkowane do silnego immunohistochemiczne barwienie błonowego CLDN18, co musi być potwierdzone za pomocą testu do diagnostyki in vitro (IVD) oznaczonego znakiem CE, przeznaczonego do tego rodzaju badań. Jeśli test IVD oznaczony znakiem CE nie jest dostępny, można również użyć innego zwalidowanego testu.

Dawkowanie

Przed podaniem

Jeżeli pacjent doświadcza nudności lub wymiotów przed podaniem zolbetuksymabu, należy doprowadzić do zmniejszenia objawów do stopnia ≤1 przed podaniem pierwszego wlewu.

Przed każdym wlewem zolbetuksymabu pacjentów należy poddać premedykacji za pomocą skojarzenia środków przeciwwymiotnych (np. blokerów receptora NK-1 oraz blokerów receptora 5 - HT3, jak również innych produktów leczniczych o takim wskazaniu).

Premedykacja z zastosowaniem skojarzenia leków przeciwwymiotnych jest istotna w celu kontrolowania nudności i wymiotów i zapobiegania przedwczesnemu przerwaniu leczenia zolbetuksymabem (patrz punkt 4.4). Można również rozważyć premedykację z zastosowaniem kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo zgodnie z lokalnymi wytycznymi leczenia, zwłaszcza przed pierwszym wlewem zolbetuksymabu.

Zalecana dawka

Zalecana dawka powinna być obliczona w zależności od powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA) w przypadku dawki nasycającej oraz dawek podtrzymujących zolbetuksymabu, jak podano w Tabeli 1.

Tabela 1. Zalecana dawka zolbetuksymabu na podstawie powierzchni ciała

Pojedyncza dawka nasycająca	**Dawki podtrzymujące**	**Czas trwania leczenia**
W Dniu 1[a], Cyklu 1 800 mg/m^2 dożylnie Zolbetuksymab podawać w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę (patrz punkt 5.1)[b].	Zaczynając 3 tygodnie po podaniu pojedynczej dawki nasycającej 600 mg/m^2 dożylnie co 3 tygodnie lub Zaczynając 2 tygodnie po podaniu pojedynczej dawki nasycającej 400 mg/m^2 dożylnie co 2 tygodnie Zolbetuksymab podawać w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę (patrz punkt 5.1)[b].	Do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

a. Czas trwania cyklu w przypadku zolbetuksymabu określa się na podstawie chemioterapii zasadniczej (patrz punkt 5.1).
b. Dane dotyczące dawkowania chemioterapii znajdują się w informacjach dotyczących przepisywania chemioterapii zawierającej fluoropirymidynę lub platynę.

Modyfikacje dawki

Nie zaleca się zmniejszania dawki zolbetuksymabu. W razie wystąpienia działań niepożądanych zolbetuksymabu należy zmniejszyć prędkość podawania wlewu, zrobić przerwę lub zaprzestać podawania, zgodnie z Tabelą 2.

Tabela 2. Modyfikacje dawki zolbetuksymabu

Działanie niepożądane	**Nasilenie[a]**	**Modyfikacja dawki**
Reakcje nadwrażliwości	Reakcja anafilaktyczna, podejrzewana anafilaksja, stopień 3 lub 4	Natychmiast przerwać wlew i trwale odstawić lek.
	Stopień 2	Przerwać wlew do momentu, aż nasilenie objawów spadnie do stopnia ≤1, a następnie pozostałą część wlewu podać ze zmniejszoną prędkością[b]. Przed następnym wlewem podać leki przeciwhistaminowe i stosować prędkości podawania wlewu podane w Tabeli 3.
Reakcja związana z wlewem	Stopień 3 lub 4	Natychmiast przerwać wlew i trwale odstawić lek.
	Stopień 2	Przerwać wlew do momentu, aż nasilenie objawów spadnie do stopnia ≤1, a następnie pozostałą część wlewu podać ze zmniejszoną prędkością[b]. Przed następnym wlewem podać leki przeciwhistaminowe i stosować prędkości podawania wlewu podane w Tabeli 3.
Nudności	Stopień 2 lub 3	Przerwać wlew do momentu, aż nasilenie objawów spadnie do stopnia ≤1, a następnie pozostałą część wlewu podać ze zmniejszoną prędkością[b]. Przy kolejnym wlewie stosować prędkości podawania wlewu podane w Tabeli 3.
Wymioty	Stopień 4	Trwale odstawić.
	Stopień 2 lub 3	Przerwać wlew do momentu, aż nasilenie objawów spadnie do stopnia ≤1, a następnie pozostałą część wlewu podać ze zmniejszoną prędkością[b]. Przy kolejnym wlewie stosować prędkości podawania wlewu podane w Tabeli 3.

a. Stopień toksyczności oceniano zgodnie z Wspólnymi kryteriami terminologicznymi dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) w wersji 4.03, gdzie stopień 1 to łagodny, stopień 2 to umiarkowany, stopień 3 to ciężki, a stopień 4 to zagrażający życiu.
b. Zmniejszenie prędkości wlewu powinno zostać określone na podstawie oceny klinicznej lekarza w oparciu o tolerancję przez pacjenta, nasilenie toksyczności oraz wcześniej tolerowane prędkości wlewu (zalecenia dotyczące monitorowania pacjentów znajdują się w punkcie 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku ≥65 lat nie jest wymagane dostosowywanie dawki (patrz punkt 5.2). Istnieją ograniczone dane dla pacjentów w wieku 75 lat i starszych otrzymujących zolbetuksymab.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny [CrCL] ≥60 do <90 ml/min) lub umiarkowanymi (CrCL ≥30 do <60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. Nie ustalono zaleceń dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL ≥15 do <30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita [TB] ≤ górnej granicy normy [GGN], a aminotransferaza asparaginianowa [AST] >GGN lub TB >1 do 1,5 × GGN i dowolne AST). Nie ustalono zaleceń dotyczących dawki u pacjentów z umiarkowanymi (TB >1,5 do 3 × GGN i dowolne AST) lub ciężkimi (TB >3 do 10 × GGN i dowolne AST) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie zolbetuksymabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Sposób podawania

Zolbetuksymab jest przeznaczony do podania dożylnego. Zalecaną dawkę podaje się we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 2 godziny. Tego produktu leczniczego nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Jeżeli zolbetuksymab i chemioterapia zawierająca fluoropirymidynę i platynę są podawane tego samego dnia, zolbetuksymab musi być podawany jako pierwszy.

W celu zminimalizowania działań niepożądanych zaleca się rozpoczynanie każdego wlewu z mniejszą prędkością przez 30–60 minut i stopniowe przyspieszanie do tolerowanej prędkości w trakcie wlewu (patrz Tabela 3).

Jeżeli czas wlewu przekracza zalecany czas przechowywania w temperaturze pokojowej (≤ 25 °C przez 8 godzin od zakończenia przygotowywania roztworu do wlewu), należy wyrzucić worek infuzyjny i przygotować nowy, aby kontynuować wlew (zalecane czasy przechowywania, patrz punkt 6.3).

Tabela 3. Zalecane prędkości podawania wlewów zolbetuksymabu

Dawka zolbetuksymabu		**Prędkość podawania wlewu**	
		Pierwsze 30–60 minut	**Pozostały czas wlewu[b]**
Pojedyncza dawka nasycająca (Cykl 1, Dzień 1)[a]	800 mg/m^2	75 mg/m^2/h	150–300 mg/m^2/h
Dawki podtrzymujące	600 mg/m^2 co 3 tygodnie lub 400 mg/m^2 co 2 tygodnie	75 mg/m^2/h lub 50 mg/m^2/h	150–300 mg/m^2/h lub 100–200 mg/m^2/h

a. Czas trwania cyklu dla zolbetuksymabu określa się na podstawie chemioterapii zasadniczej (patrz punkt 5.1).

b. Jeśli po 30–60 minutach nie wystąpią działania niepożądane, można zwiększyć prędkość podawania wlewu do prędkości tolerowanej.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

W trakcie badań klinicznych u pacjentów leczonych zolbetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę występowały reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne oraz nadwrażliwość na lek (patrz punkt 4.8).

Podczas wlewu zolbetuksymabu oraz po nim (przez co najmniej 2 godziny lub dłużej, jeżeli jest to wskazane klinicznie) pacjentów należy monitorować pod kątem reakcji nadwrażliwości z objawami podmiotowym i przedmiotowymi, które wyraźnie sugerują anafilaksję (pokrzywka, uporczywy kaszel, świszczący oddech i ucisk w gardle/zmiana głosu).

W przypadku reakcji nadwrażliwości należy zastosować modyfikacje dawki zgodnie z Tabelą 2.

Reakcje związane z wlewem

Podczas badań klinicznych dotyczących podawania zolbetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę występowały reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych reakcji związanych z wlewem, takich jak nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej, nadmierne wydzielanie śliny, gorączka, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, dreszcze, ból pleców, kaszel i nadciśnienie. Te objawy przedmiotowe i podmiotowe zazwyczaj ustępują po przerwaniu wlewu.

W przypadku reakcji związanych z wlewem należy zastosować modyfikacje dawki zgodnie z Tabelą 2.

Nudności i wymioty

Podczas badań klinicznych najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego po podaniu zolbetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę były nudności i wymioty (patrz punkt 4.8).

Aby zapobiec nudnościom i wymiotom, przed każdym wlewem zolbetuksymabu zalecane jest podanie skojarzenia środków przeciwwymiotnych (patrz punkt 4.2).

W trakcie wlewu i po nim pacjentów należy monitorować oraz postępować zgodnie ze standardem opieki, na przykład stosując środki przeciwwymiotne lub uzupełnianie płynów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

W przypadku nudności i wymiotów należy zastosować modyfikacje dawki zgodnie z Tabelą 2.

Środki ograniczające ryzyko przed rozpoczęciem leczenia zolbetuksymabem

Przed rozpoczęciem leczenia zolbetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny lekarz zlecający leki powinien ocenić ryzyko wystąpienia toksycznego działania na przewód pokarmowy u każdego pacjenta. Ważne jest proaktywne kontrolowanie nudności i wymiotów, aby ograniczyć ryzyko skróconej ekspozycji na zolbetuksymab lub chemioterapię.

Aby zapobiec nudnościom i wymiotom, przed każdym wlewem zolbetuksymabu zalecane jest podanie skojarzenia środków przeciwwymiotnych. W trakcie wlewu należy ściśle monitorować pacjentów i kontrolować toksyczne działanie na przewód pokarmowy poprzez przerwanie wlewu lub zmniejszenie prędkości wlewu, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub skrócenia czasu leczenia. W trakcie oraz po zakończeniu wlewu pacjentów należy monitorować i leczyć zgodnie ze standardami opieki, w tym z zastosowaniem środków przeciwwymiotnych lub podawaniem płynów w zależności od wskazań klinicznych.

Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych

Z badań klinicznych wykluczano pacjentów, którzy mieli całkowite lub częściowe zwężenie odźwiernika, dodatni wynik testu na zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus, HIV) lub stwierdzone czynne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, znaczącą chorobę sercowo-naczyniową (np. zastoinową niewydolność serca klasy III lub IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego, znaczące arytmie komorowe w wywiadzie, odstęp QTc >450 ms w przypadku mężczyzn; >470 ms w przypadku kobiet) lub przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie.

Informacje na temat substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera polisorbat 80 w ilości 1,05 mg w każdej fiolce 100 mg i 3,15 mg w każdej fiolce 300 mg. Polisorbaty mogą wywoływać reakcje alergiczne.

Produkt leczniczy nie zawiera sodu, jednak roztwór chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) jest stosowany do rozcieńczania zolbetuksymabu przed podaniem i należy wziąć to pod uwagę przy obliczaniu dziennego spożycia sodu przez pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono oficjalnych badań farmakokinetycznych dotyczących interakcji zolbetuksymabu z innymi lekami. Ponieważ zolbetuksymab jest eliminowany z krążenia poprzez katabolizm, nie przewiduje się wystąpienia interakcji metabolicznych pomiędzy lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

W celu zachowania ostrożności kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji, aby zapobiec zajściu w ciążę podczas leczenia.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania zolbetuksymabu u kobiet w ciąży. Nie zaobserwowano efektów ubocznych w badaniach dotyczących reprodukcji i rozwoju na zwierzętach przy dożylnym podawaniu zolbetuksymabu ciężarnym myszom w okresie organogenezy (patrz punkt 5.3). Zolbetuksymab należy podawać kobietom w ciąży tylko jeżeli korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących obecności zolbetuksymabu w mleku ludzkim, wpływu na dziecko karmione piersią lub wpływu na wytwarzanie mleka. Ponieważ wiadomo, że przeciwciała przenikają do mleka

ludzkiego, oraz ze względu na możliwość ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, karmienie piersią nie jest zalecane w trakcie leczenia zolbetuksymabem.

Płodność

Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę wpływu zolbetuksymabu na płodność. Dlatego wpływ zolbetuksymabu na płodność mężczyzn i kobiet jest nieznany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Zolbetuksymab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z zolbetuksymabem były nudności (77,2%), wymioty (66,9%), zmniejszony apetyt (42%), neutropenia (30,7%), zmniejszenie liczby neutrofili (28,4%), spadek masy ciała (21,9%), gorączka (17,4%), hipoalbuminemia (17,1%), obrzęk obwodowy (13,9%), nadciśnienie (9%), dyspepsja (7,8%), dreszcze (5,2%), nadmierne wydzielanie śliny (3,8%), reakcja związana z wlewem (3,2%) i nadwrażliwość na lek (1,6%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 45% pacjentów leczonych zolbetuksymabem. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były wymioty (6,8%), nudności (4,9%) i zmniejszony apetyt (1,9%).

Dwadzieścia procent pacjentów trwale odstawiło zolbetuksymab z powodu działań niepożądanych; najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do odstawienia były wymioty (3,8%) i nudności (3,3%).

Działania niepożądane prowadzące do przerwania dawkowania zolbetuksymabu wystąpiły u 60,9% pacjentów; najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania dawkowania były wymioty (26,6%), nudności (25,5%), neutropenia (9,8%), zmniejszenie liczby neutrofili (5,9%), nadciśnienie (3,2%), dreszcze (2,2%), reakcja związana z wlewem (1,6%), zmniejszony apetyt (1,6%) i dyspepsja (1,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania działań niepożądanych opierają się na wynikach dwóch badań fazy II oraz dwóch badań fazy III z udziałem 631 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę zolbetuksymabu 800 mg/m^2 jako dawkę nasycającą, a następnie dawki podtrzymujące 600 mg/m^2 co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę. Mediana czasu trwania ekspozycji pacjentów na zolbetuksymab wynosiła 174 dni (zakres: od 1 do 1791 dni).

Działania niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych wymienione są poniżej w tej sekcji w kolejności kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane następująco: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej grupie częstości zostały przedstawione w malejącej ciężkości.

Tabela 4. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstotliwości
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby neutrofili	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na lek	Często
	Reakcja anafilaktyczna	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoalbuminemia	Bardzo często
	Zmniejszony apetyt	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Bardzo często
	Nudności	
	Dyspepsja	Często
	Nadmierne wydzielanie śliny	
	Zapalenie żołądka	Niezbyt często
	Enteropatia z utratą białka	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często
	Obrzęk obwodowy	
	Dreszcze	Często
Zmiany w wynikach badań	Spadek masy ciała	Bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z wlewem	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości

W zintegrowanej analizie bezpieczeństwa reakcja anafilaktyczna i nadwrażliwość na lek, występowały u pacjentów leczonych zolbetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę odpowiednio z częstością 0,5% i 1,6%.

Ciężkie (stopnia 3.) reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości na lek występowały u pacjentów leczonych zolbetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę odpowiednio z częstością 0,5% i 0,2%.

U 0,3% pacjentów reakcja anafilaktyczna była powodem trwałego odstawienia zolbetuksymabu. U 0,3% pacjentów przerwano podawanie dawki zolbetuksymabu z powodu nadwrażliwości na lek. U 0,2% pacjentów zmniejszono prędkość podawania wlewu zolbetuksymabu lub chemioterapii zawierającej fluoropirymidynę i platynę z powodu nadwrażliwości na lek.

Reakcja związana z wlewem

W zintegrowanej analizie bezpieczeństwa reakcje związane z wlewem wszystkich stopni występowały u pacjentów leczonych zolbetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę z częstością 3,2%.

Ciężkie (stopnia 3.) reakcje związane z wlewem występowały u pacjentów leczonych zolbetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę z częstością 0,5%.

U 0,5% pacjentów reakcja związana z wlewem była powodem trwałego odstawienia zolbetuksymabu, a u 1,6% spowodowała przerwanie podawania dawki. U 0,3% pacjentów zmniejszono prędkość podawania wlewu zolbetuksymabu lub chemioterapii zawierającej fluoropirymidynę i platynę z powodu reakcji związanej z wlewem.

Nudności i wymioty

W zintegrowanej analizie bezpieczeństwa nudności i wymioty wszystkich stopni występowały u pacjentów leczonych zolbetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę z częstością odpowiednio 77,2% i 66,9%. Nudności i wymioty

występowały częściej w trakcie pierwszego cyklu leczenia, ale częstość ich występowania zmniejszyła się w kolejnych cyklach. Mediana czasu do wystąpienia nudności i wymiotów u pacjentów leczonych zolbetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę wynosiła 1 dzień dla obu tych reakcji. Mediana czasu trwania nudności i wymiotów wynosiła, odpowiednio 3 dni i 1 dzień dla zolbetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę.

Ciężkie (stopnia 3.) nudności i wymioty występowały u pacjentów leczonych zolbetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę odpowiednio z częstością 11,6% i 13,6%.

U 3,3% pacjentów nudności były powodem trwałego odstawienia zolbetuksymabu, a u 25,5% spowodowały przerwanie podawania dawki. U 3,8% pacjentów wymioty były powodem trwałego odstawienia zolbetuksymabu, a u 26,6% spowodowały przerwanie podawania dawki. U 9,7% pacjentów zmniejszono prędkość podawania wlewu zolbetuksymabu lub chemioterapii zawierającej fluoropirymidynę i platynę z powodu nudności, a u 7,8% z powodu wymiotów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania pacjent powinien być ściśle monitorowany pod kątem działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy rozważyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FX31

Mechanizm działania

Zolbetuksymab to chimeryczne (mysie/ludzkie IgG1) przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko cząsteczce ścisłego połączenia CLDN18.2. Dane niekliniczne sugerują, że zolbetuksymab wiąże się selektywnie z liniami komórek transfekowanymi CLDN18.2 lub wykazującymi endogenną ekspresję CLDN18.2. Zolbetuksymab zmniejsza ilość komórek wykazujących obecność CLDN18.2 poprzez cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciała (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) oraz cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. complement-dependent cytotoxicity, CDC). Wykazano, że cytotoksyczne produkty lecznicze zwiększają ekspresję CLDN18.2 na ludzkich komórkach nowotworowych oraz poprawiają indukowane przez zolbetuksymab aktywności ADCC oraz CDC.

Działanie farmakodynamiczne

Na podstawie analiz ekspozycja-odpowiedź dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującym obecność CLDN18.2 nie wykazano oczekiwanych istotnych klinicznie różnic skuteczności ani bezpieczeństwa między dawkami zolbetuksymabu 800/400 mg/m^2 co 2 tygodnie i 800/600 mg/m^2 co 3 tygodnie.

Immunogenność

Na podstawie połączonej analizy danych z dwóch badań fazy III wykazano, że całkowita częstość występowania immunogenności wynosiła 9,5% (u 46 spośród całkowitej liczby 485 pacjentów leczonych zolbetuksymabem w dawce 800/600 mg/m^2 co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią mFOLFOX6/CAPOX uzyskano dodatni wynik badania pod kątem przeciwciał przeciwlekowych [ang. anti-drug antibodies, ADA]). Częstość występowania przeciwciał neutralizujących wyniosła 3,3% (16 z ogólnej liczby 485 pacjentów). Ze względu na niską częstość występowania ADA wpływ tych przeciwciał na farmakokinetykę, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność zolbetuksymabu jest niepewny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Badania SPOTLIGHT (8951-CL-0301) i GLOW (8951-CL-0302)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność zolbetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w dwóch prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach fazy III, do których włączono 1072 pacjentów, których guzy wykazywały obecność CLDN18.2 i były HER2-ujemne, z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Obecność CLDN18.2 (definiowana jako ≥75% komórek guza wykazujących umiarkowane do silnego barwienie błonowego CLDN18) została potwierdzona za pomocą badania immunohistochemicznego próbek tkanki guza żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego pobranych od wszystkich pacjentów, wykonanego w laboratorium centralnym przy użyciu testu VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx Assay.

Pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej zolbetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (n=283 w badaniu SPOTLIGHT, n=254 w badaniu GLOW) albo placebo w skojarzeniu z chemioterapią (n=282 w badaniu SPOTLIGHT, n=253 w badaniu GLOW) w stosunku 1:1. Zolbetuksymab podawano dożylnie w dawce nasycającej 800 mg/m^2 (Dzień 1 Cyklu 1), a następnie w dawkach podtrzymujących 600 mg/m^2 co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią mFOLFOX6 (oksaliplatyna, kwas folinowy i fluorouracyl) albo CAPOX (oksaliplatyna i kapecytabina).

Pacjenci w badaniu SPOTLIGHT otrzymywali 1–12 cykli chemioterapiim FOLFOX6 [oksaliplatyna 85 mg/m^2, kwas folinowy (leukoworyna lub miejscowy równoważnik) 400 mg/m^2, fluorouracyl 400 mg/m^2 w bolusie oraz fluorouracyl 2400 mg/m^2 we wlewie ciągłym] podawanych w dniach 1, 15 i 29 cyklu 42-dniowego. Po 12 podaniach chemioterapii pacjentom umożliwiono kontynuację leczenia zolbetuksymabem, 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (leukoworyną lub miejscowym równoważnikiem) według uznania badacza do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Pacjenci w badaniu GLOW otrzymywali 1–8 cykli chemioterapii CAPOX podawanych w Dniu 1 (oksaliplatyna 130 mg/m^2) oraz w Dniach 1–14 (kapecytabina 1000 mg/m^2) cyklu 21-dniowego. Po 8 podaniach oksaliplatyny pacjentom umożliwiono kontynuację leczenia zolbetuksymabem i kapecytabiną według uznania badacza do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Wyjściowa charakterystyka populacji była ogólnie podobna między badaniami; różniły się one odsetkiem pacjentów pochodzenia azjatyckiego i nieazjatyckiego.

W badaniu SPOTLIGHT mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres: od 20 do 86 lat), przy czym 62% stanowili mężczyźni; 53% uczestników było rasy kaukaskiej, 38% było pochodzenia azjatyckiego; 31% było z Azji, a 69% nie było z Azji. Status sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) w punkcie początkowym wynosił 0 (43%) lub 1 (57%). Średnia powierzchnia ciała pacjentów wynosiła 1,7 m^2 (zakres: od 1,1 do 2,5). Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 56 dni (zakres: od 2 do 5366); 36% pacjentów miało guzy rozlane, 24% guzy typu jelitowego; 76%

gruczolakoraka żołądka, 24% gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego; 16% chorobę miejscowo zaawansowaną, a 84% chorobę przerzutową.

W badaniu GLOW mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: od 21 do 83 lat), przy czym 62% stanowili mężczyźni; 37% uczestników było rasy kaukaskiej, 63% było pochodzenia azjatyckiego; 62% było z Azji, a 38% nie było z Azji. Status sprawności w skali ECOG w punkcie początkowym wynosił 0 (43%) lub 1 (57%). Średnia powierzchnia ciała pacjentów wynosiła 1,7 m^2 (zakres: od 1,1 do 2,3). Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 44 dni (zakres: od 2 do 6010); 37% pacjentów miało guzy rozlane, 15% guzy typu jelitowego; 84% gruczolakoraka żołądka, 16% gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego; 12% chorobę miejscowo zaawansowaną, a 88% chorobę przerzutową.

Główną miarą oceny skuteczności był czas przeżycia bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) oceniony zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1 przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. independent review committee, IRC). Kluczową drugorzędową miarą oceny skuteczności był całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS). Pozostałymi drugorzędowymi miarami oceny skuteczności były wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) i czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DOR) oceniane przez IRC zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1.

W analizie pierwotnej (końcowej dla PFS i pośredniej dla OS) w badaniu SPOTLIGHT wykazano statystycznie istotne korzyści dla PFS (zgodnie z oceną IRC) i OS u pacjentów, którzy otrzymywali zolbetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią mFOLFOX6 w porównaniu z tymi, którzy otrzymywali placebo w skojarzeniu z chemioterapią mFOLFOX6. Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) dla PFS wynosił 0,751 (95% przedział ufności: 0,598; 0,942; jednostronna wartość P = 0,0066); dla OS HR wynosił 0,750 (95% przedział ufności: 0,601; 0,936; jednostronna wartość P = 0,0053).

Zaktualizowaną analizę dla PFS i końcową analizę dla OS w badaniu SPOTLIGHT przedstawiono w Tabeli 5, a na Rysunkach 1-2 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera.

W analizie pierwotnej (końcowej dla PFS i pośredniej dla OS) w badaniu GLOW wykazano statystycznie istotne korzyści dla PFS (zgodnie z oceną IRC) i OS dla pacjentów, którzy otrzymywali zolbetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią CAPOX w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo w skojarzeniu z chemioterapią CAPOX. Współczynnik ryzyka (HR) dla PFS wynosił 0,687 (95% przedział ufności: 0,544; 0,866; jednostronna wartość P = 0,0007); dla OS HR wynosił 0,771 (95% przedział ufności: 0,615; 0,965; jednostronna wartość P = 0,0118).

Zaktualizowaną analizę dla PFS i końcową analizę dla OS w badaniu GLOW przedstawiono w Tabeli 5, a na Rysunkach 3–4 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera.

Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniach SPOTLIGHT i GLOW

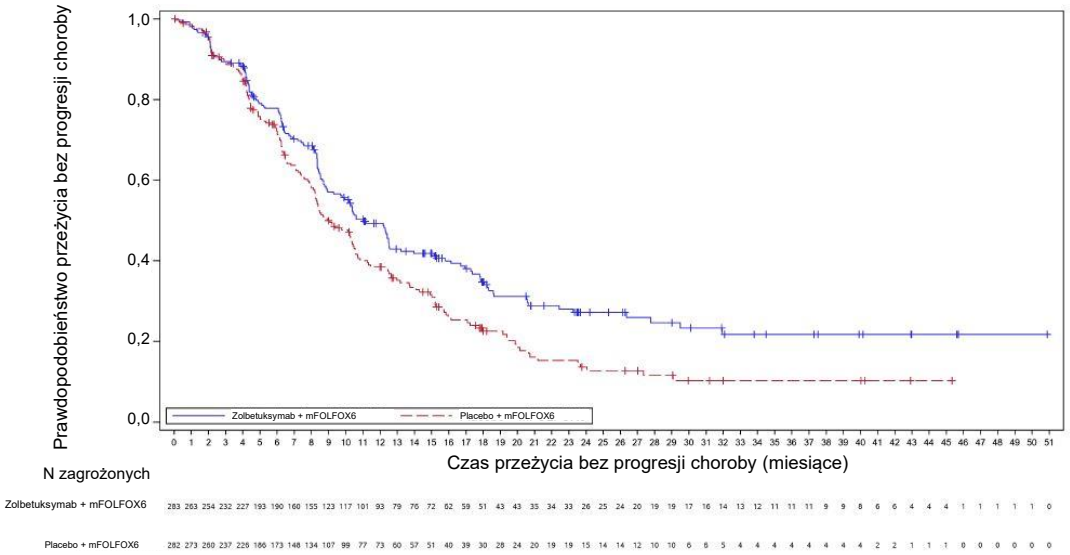
	SPOTLIGHT[a]		**GLOW[b]**	
Punkt końcowy	**Zolbetuksymab z mFOLFOX6 n = 283**	**Placebo z mFOLFOX6 n = 282**	**Zolbetuksymab z CAPOX n = 254**	**Placebo z CAPOX n = 253**
Czas przeżycia bez progresji choroby				
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	159 (56,2)	187 (66,3)	153 (60,2)	182 (71,9)
Mediana w miesiącach (95%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)
Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)[d,e]	0,734 (0,591; 0,910)		0,689 (0,552; 0,860)	
Całkowity czas przeżycia				
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	197 (69,6)	217 (77,0)	180 (70,9)	207 (81,8)

Punkt końcowy	SPOTLIGHT[a]		GLOW[b]	
	Zolbetuksymab z mFOLFOX6 n = 283	**Placebo z mFOLFOX6 n = 282**	**Zolbetuksymab z CAPOX n = 254**	**Placebo z CAPOX n = 253**
Mediana w miesiącach (95% 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)
Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)[d,e]	0,784 (0,644; 0,954)		0,763 (0,622; 0,936)	
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR), Czas trwania odpowiedzi (DOR)				
ORR (%) (95% CI)	48,1 (42,1; 54,1)	47,5 (41,6; 53,5)	42,5 (36,4; 48,9)	39,1 (33,1; 45,4)
DOR mediana w miesiącach (95% CI)	9.0 (7.5, 10.4)	8.1 (6.5, 11.4)	6.3 (5.4, 8.3)	6.1 (4.4, 6.3)

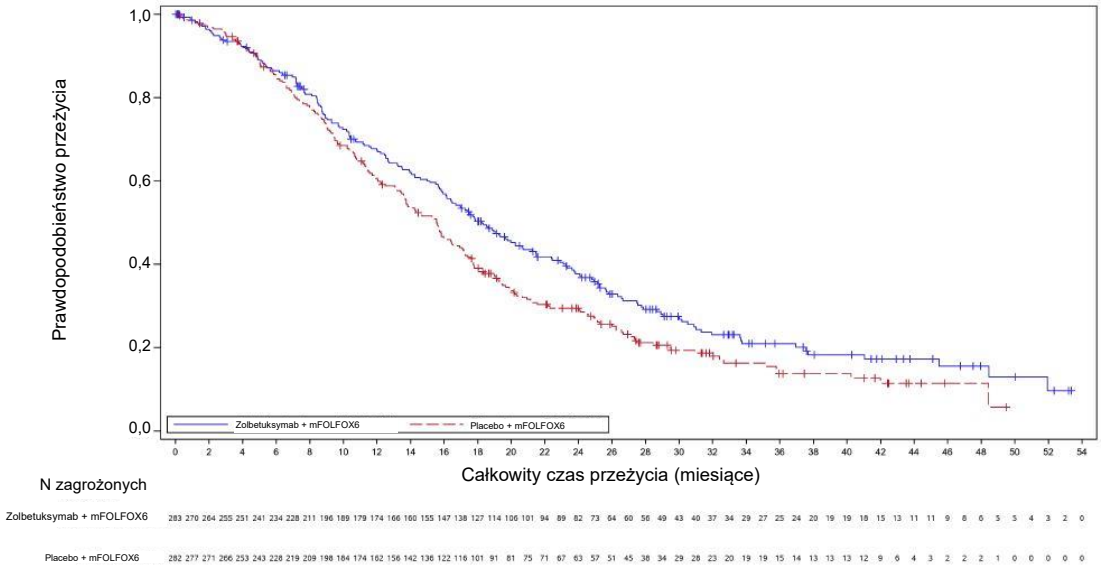
a. Data odcięcia danych dla badania SPOTLIGHT: 8 września 2023 r., mediana czasu obserwacji kontrolnej dla grupy otrzymującej zolbetuksymab w skojarzeniu z mFOLFOX6 wynosiła 18 miesięcy.
b. Data odcięcia danych dla badania GLOW: 12 stycznia 2024 r., mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej dla grupy otrzymującej zolbetuksymab w skojarzeniu z CAPOX wynosiła 20,6 miesiąca
c. Na podstawie oszacowania metodą Kaplana-Meiera.
d. Czynnikami stratyfikacyjnymi były region, liczba miejsc przerzutów, wcześniejsza gastrektomia zgodnie z danymi uzyskanymi z użyciem technologii interaktywnej odpowiedzi oraz ID badania (SPOTLIGHT/GLOW).
e. Na podstawie modelu ryzyk proporcjonalnych Coxa, w którym jako zmienne wyjaśniające przyjęto leczenie, region, liczbę narządów z miejscami przerzutów i wcześniejszą gastrektomię, oraz ID badania (SPOTLIGHT/GLOW).
f. Na podstawie oceny IRC i niepotwierdzonych odpowiedzi.

Połączona analiza skuteczności w badaniach SPOTLIGHT i GLOW dla końcowego OS i zaktualizowanego PFS dała wynik w postaci mediany PFS (zgodnie z oceną IRC) wynoszącej 9,2 miesięcy (95% przedział ufności: 8,4; 10,4) dla zolbetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią mFOLFOX6/CAPOX w porównaniu z 8,2 miesiąca (95% przedział ufności: 7,6; 8,4) dla placebo w skojarzeniu z mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,712; 95% przedział ufności: 0,610; 0,831], a mediana OS dla zolbetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią mFOLFOX6/CAPOX wynosiła 16,4 miesiąca (95% przedział ufności: 15,0; 17,9) w porównaniu z 13,7 miesiąca (95% przedział ufności: 12,3; 15,3) dla placebo w skojarzeniu z mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,774; 95% przedział ufności: 0,672; 0,892].

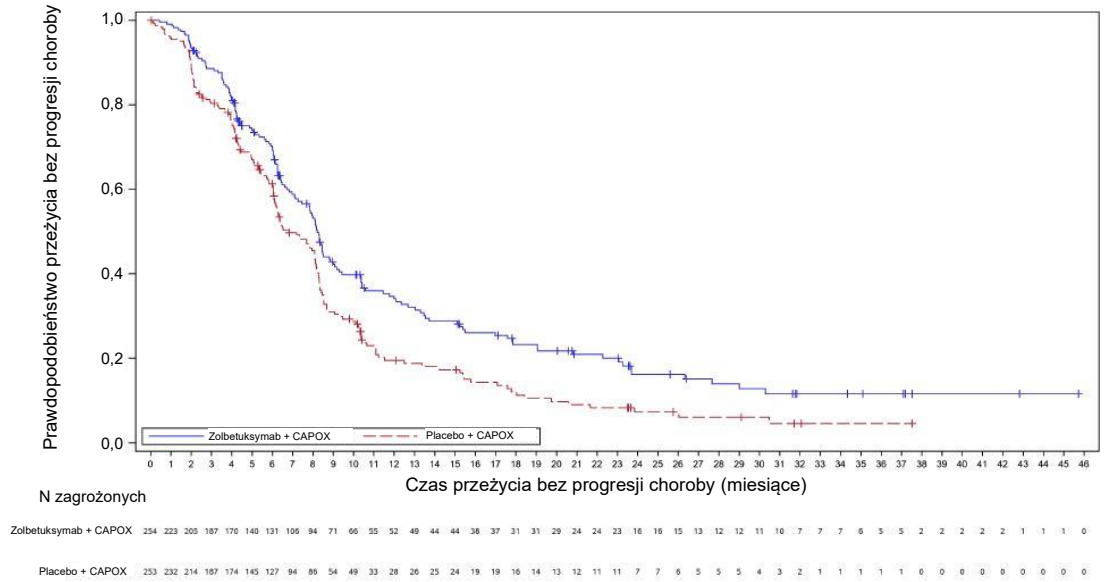
Rysunek 1. Wykres Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji choroby, badanie SPOTLIGHT



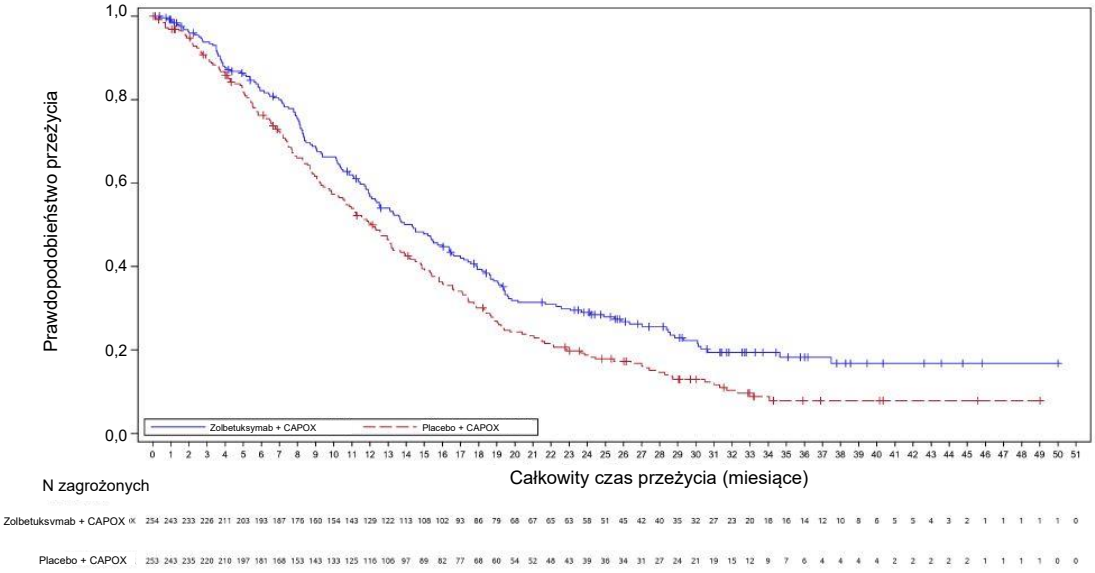
Rysunek 2. Wykres Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia, badanie SPOTLIGHT



Rysunek 3. Wykres Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji choroby, badanie GLOW



Rysunek 4. Wykres Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia, badanie GLOW



Eksploracyjna analiza skuteczności w podgrupach w badaniach SPOTLIGHT i GLOW wykazała różnicę w PFS i OS pomiędzy pacjentami rasy kaukaskiej i pochodzenia azjatyckiego.

W badaniu SPOTLIGHT u pacjentów rasy kaukaskiej HR dla PFS (zgodnie z oceną IRC) wynosił 0,872 [95% CI: 0,653; 1,164] i HR dla OS wynosił 0,940 [95% CI: 0,718; 1,231] dla zolbetuksymabu w leczeniu skojarzonym z mFOLFOX6 w porównaniu z placebo z mFOLFOX6. U pacjentów pochodzenia azjatyckiego HR dla PFS (zgodnie z oceną IRC) wynosił 0,526 [95% CI: 0,354; 0,781] i HR dla OS wynosił 0,636 [95% CI: 0,450; 0,899] dla zolbetuksymabu w skojarzeniu z mFOLFOX6 w porównaniu z placebo z mFOLFOX6. W badaniu GLOW u pacjentów rasy kaukaskiej HR dla PFS (zgodnie z oceną IRC) wynosił 0,891 [95% CI: 0,622; 1,276] i HR dla OS wynosił 0,805 [95% CI: 0,579; 1,120] dla zolbetuksymabu w leczeniu skojarzonym z CAPOX w porównaniu z placebo z CAPOX. U pacjentów pochodzenia azjatyckiego HR dla PFS (zgodnie z oceną IRC) wynosił 0,616 [95% CI: 0,467; 0,813] i HR dla OS wynosił 0,710 [95% CI: 0,549; 0,917] dla zolbetuksymabu w skojarzeniu z CAPOX w porównaniu z placebo z CAPOX.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań zolbetuksymabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w celu leczenia gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym farmakokinetyka zolbetuksymabu była proporcjonalna do dawki przy dawkach w zakresie od 33 mg/m^2 do 1000 mg/m^2. Przy podawaniu dawki 800/600 mg/m^2 co 3 tygodnie stan stacjonarny osiągano po 24 tygodniach ze średnimi wartościami C_{max} i AUC_{tau} (SD) wynoszącymi odpowiednio 453 (82) µg/ml i 4125 (1169) doba•µg/ml na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej. Przy podawaniu dawki 800/400 mg/m^2 co 2 tygodnie oczekuje się, że stan stacjonarny zostanie osiągnięty po 22 tygodniach ze średnimi wartościami C_{max} i AUC_{tau} (SD) wynoszącymi odpowiednio 359 (68) µg/ml i 2758 (779) doba•µg/ml na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej.

Dystrybucja

Szacowana średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym zolbetuksymabu wynosiła 5,5 l.

Metabolizm

Oczekuje się, że zolbetuksymab będzie katabolizowany do niewielkich peptydów i aminokwasów.

Eliminacja

Klirens (CL) zolbetuksymabu spadał z czasem, największe obniżenie w porównaniu z punktem początkowym wynosiło 57,6%, a w wyniku tego średni dla populacji klirens w stanie stacjonarnym (CL_{ss}) wynosił 0,0117 l/h. Okres półtrwania zolbetuksymabu wynosił podczas leczenia od 7,6 do 15,2 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacyjna analiza farmakokinetyczna wskazuje, że wiek [zakres: od 22 do 83 lat; 32,2% (230/714) uczestników miało >65 lat, 5,0% (36/714) miało >75 lat] nie miał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę zolbetuksymabu.

Rasa i płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki dla populacji nie zidentyfikowano istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki zolbetuksymabu w zależności od płci [62,3% mężczyzn, 37,7% kobiet] ani rasy [50,1% kaukaska, 42,2% azjatycka, 4,2% nie podano, 2,7% inne i 0,8% czarna].

Upośledzenie czynności nerek

Na podstawie analizy farmakokinetyki dla populacji przy użyciu danych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego nie zidentyfikowano istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki zolbetuksymabu u pacjentów z łagodnym (CrCL ≥60 do <90 ml/min; n=298) do umiarkowanego (CrCL ≥30 do <60 ml/min; n=109) upośledzeniem czynności nerek na podstawie wartości CrCL oszacowanej według wzoru Cockcrofta-Gaulta. Działanie zolbetuksymabu oceniano jedynie u ograniczonej liczby pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (CrCL ≥15 do <30 ml/min; n=1). Wpływ ciężkiego upośledzenia czynności nerek na farmakokinetykę zolbetuksymabu jest nieznany.

Upośledzenie czynności wątroby

Na podstawie analizy farmakokinetyki dla populacji przy użyciu danych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego nie

zidentyfikowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce zolbetuksymabu u pacjentów z łagodnym upośledzeniem czynności wątroby określonym na podstawie wartości stężeń bilirubiny całkowitej (TB) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) (TB ≤ ULN i AST > ULN lub TB >1 do 1,5 × ULN i dowolne AST; n=108). Działanie zolbetuksymabu oceniano jedynie u ograniczonej liczby pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby (TB >1,5 do 3 × ULN i dowolne AST; n=4) i nie oceniano u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby (TB > 3 do 10 × ULN i dowolne AST). Wpływ umiarkowanego lub ciężkiego upośledzenia czynności wątroby na farmakokinetykę zolbetuksymabu jest nieznany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono badań na zwierzętach mających na celu ocenę rakotwórczości bądź mutagenności.

Nie odnotowano toksyczności ani innych związanych z zolbetuksymabem działań niepożądanych na układ sercowo-naczyniowy, układ oddechowy ani ośrodkowy układ nerwowy u myszy, którym podawano zolbetuksymab przez 13 tygodni przy ekspozycji ogólnoustrojowej do 7,0-krotnie przekraczającej ekspozycję u ludzi w zalecanej dawce 600 mg/m^2 (na podstawie AUC) ani u makaków jawajskich, którym podawano zolbetuksymab przez cztery tygodnie przy ekspozycji ogólnoustrojowej do 6,1-krotnie przekraczającej ekspozycję u ludzi w zalecanej dawce 600 mg/m^2 (na podstawie AUC).

W badaniu działania toksycznego na zarodek i płód, w którym zolbetuksymab podawano ciężarnym myszom w okresie organogenezy w dawkach zapewniających ekspozycję ogólnoustrojową o 6,2 razy większą niż ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce 600 mg/m^2 (na podstawie AUC), wykazano przenikanie zolbetuksymabu przez łożysko. Wynikowe stężenie zolbetuksymabu w surowicy płodu w Dniu 18 ciąży było wyższe niż w surowicy matki w Dniu 16 ciąży. Zolbetuksymab nie był przyczyną żadnych zewnętrznych bądź dotyczących narządów wewnętrznych nieprawidłowości w budowie płodu (wad rozwojowych lub różnic w budowie).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Arginina
Kwas fosforowy (E 338)
Sacharoza
Polisorbat 80 (E 433)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

4 lata.

Rekonstytuowany roztwór w fiolce

Fiolki z rekonstytuowanym roztworem można przechowywać w temperaturze pokojowej (≤25 °C) przez okres do 6 godzin. Nie należy zamrażać ani wystawiać ich na bezpośrednie działanie promieni słonecznych. Usunąć wszelkie niezużyte fiolki z rekonstytuowanym roztworem po zalecanym czasie przechowywania.

Rozcieńczony roztwór w worku infuzyjnym

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór rozcieńczony w worku należy podać natychmiast. Jeśli wlew nie zostanie podany od razu, przygotowany worek infuzyjny należy przechowywać:

- w lodówce (2 °C do 8 °C) nie dłużej niż 24 godziny, łącznie z czasem wlewu, od zakończenia przygotowania worka infuzyjnego. Nie zamrażać.
- w temperaturze pokojowej (≤25 °C) nie dłużej niż 8 godzin, łącznie z czasem wlewu, od wyjęcia przygotowanego worka infuzyjnego z lodówki.

Nie należy wystawiać na bezpośrednie działanie promieni słonecznych. Należy wyrzucić niezużyte przygotowane worki infuzyjne po zalecanym czasie przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 ºC – 8 ºC).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z produktem leczniczym Vyloy 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Fiolka o pojemności 20 ml ze szkła typu I z otworem blowback typu europejskiego, szary korek z gumy bromobutylowej z lamelką z etylenu/tetrafluoroetylenu, aluminiowe zabezpieczenie z zielonym wieczkiem.

Fiolka z produktem leczniczym Vyloy 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Fiolka o pojemności 50 ml ze szkła typu I z otworem blowback typu europejskiego, szary korek z gumy bromobutylowej z lamelką z etylenu/tetrafluoroetylenu, aluminiowe zabezpieczenie z fioletowym wieczkiem.

Wielkości opakowań 100 mg: jedno opakowanie kartonowe zawiera 1 lub 3 fiolki.
Wielkości opakowań 300 mg: jedno opakowanie kartonowe zawiera 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja przygotowania i podawania

Rekonstytucja w fiolce jednodawkowej
- Należy przestrzegać procedur właściwego postępowania z lekami przeciwnowotworowymi i ich utylizacji.
- Podczas rekonstytucji i przygotowywania roztworów należy postępować zgodnie z zasadami aseptyki.
- Należy obliczyć zalecaną dawkę na podstawie powierzchni ciała pacjenta w celu określenia liczby potrzebnych fiolek.
- Dokonać rekonstytucji zawartości każdej fiolki jak opisano poniżej. W miarę możliwości należy kierować strumień jałowej wody do wstrzykiwań na ścianki fiolki, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek.
    a. fiolka 100 mg: Powoli dodać 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań, aby uzyskać roztwór zolbetuksymabu o stężeniu 20 mg/ml.
    b. fiolka 300 mg: Powoli dodać 15 ml jałowej wody do wstrzykiwań, aby uzyskać roztwór zolbetuksymabu o stężeniu 20 mg/ml.
- Powoli zamieszać zawartość każdej fiolki do całkowitego rozpuszczenia zawartości. Odczekać, aż zawartość fiolki/fiolek osiądzie. Sprawdzić wzrokowo, czy w roztworze nie ma pęcherzyków powietrza. Nie wstrząsać fiolką.

- Sprawdzić wzrokowo roztwór pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Rekonstytuowany roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego i wolny od widocznych cząstek. Należy usunąć wszelkie fiolki z widocznymi cząstkami stałymi lub przebarwieniami.
- Na podstawie obliczonej wielkości dawki rekonstytuowany roztwór z fiolki lub fiolek należy niezwłocznie dodać do worka infuzyjnego. Produkt ten nie zawiera środków konserwujących. Jeśli fiolka nie zostanie niezwłocznie użyta, patrz punkt 6.3 zawierający informacje dotyczące przechowywania rekonstytuowanych fiolek.

Rozcieńczenie w worku infuzyjnym
- Pobrać obliczoną wielkość dawki rekonstytuowanego roztworu z fiolki lub fiolek i przenieść do worka infuzyjnego.
- Rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Pojemność worka infuzyjnego powinna umożliwiać dodanie wystarczającej ilości rozcieńczalnika, aby uzyskać końcowe stężenie zolbetuksymabu wynoszące 2 mg/ml.

Rozcieńczony roztwór do dawkowania zolbetuksymabu jest zgodny z workami do infuzji dożylnych wykonanymi z polietylenu (PE), polipropylenu (PP), polichlorku winylu (PVC) z dodatkiem plastyfikatora [ftalanu di(2-etyloheksylu) (DEHP) lub trimelitanu trioktylu (TOTM)], kopolimeru etylenowo-propylenowego, kopolimeru etylenu i octanu winylu (EVA), PP i kopolimeru styren-etylen-butylen-styren lub szkła (butelka do podawania produktu leczniczego) oraz z rurkami do infuzji wykonanymi z PE, poliuretanu (PU), PVC z dodatkiem plastyfikatora [DEHP, TOTM lub tereftalanu di(2-etyloheksylu)], polibutadienu (PB) lub polipropylenu modyfikowanego elastomerem, z membranami filtrów przepływowych (średnica porów 0,2 μm) z polieterosulfonu (PES) lub polisulfonu.

- Wymieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne odwrócenie worka. Nie wstrząsać workiem.
- Przed użyciem należy skontrolować worek infuzyjny pod kątem obecności cząstek. Rozcieńczony roztwór nie może zawierać żadnych widocznych cząstek. Nie używać worka infuzyjnego w przypadku zaobserwowania w nim cząstek stałych.
- Wyrzucić niewykorzystaną część pozostałą w fiolkach jednodawkowych.

Podawanie
- Nie należy podawać jednocześnie innych produktów leczniczych przez ten sam dren do infuzji.
- Wlew należy podawać bezzwłocznie po przygotowaniu produktu leczniczego, przez co najmniej 2 godziny przez dren do infuzji dożylnej. Produktu leczniczego nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie dożylnym.

Nie stwierdzono niezgodności z wyrobami do podawania leków w systemie zamkniętym, w skład których wchodzą takie materiały, jak: PP, PE, stal nierdzewna, silikon (guma/olej/żywica), poliizopren, PVC lub PVC z plastyfikatorem [TOTM], terpolimer akrylonitrylo-butadieno-styrenowy (ABS), kopolimer MABS – metakrylan metylu, elastomer termoplastyczny, politetrafluoroetylen, poliwęglan, PES, kopolimer akrylowy, politereftalan butylenu, PB lub kopolimer EVA.

Nie stwierdzono niezgodności z portem centralnym urządzenia wykonanym z gumy silikonowej, stopu tytanu lub PVC z plastyfikatorem [TOTM].

- Do wykonywania wlewów zaleca się stosowanie filtrów przepływowych (średnica porów 0,2 μm, z materiałów wymienionych powyżej).
- Jeśli fiolka nie zostanie niezwłocznie użyta, patrz punkt 6.3, aby znaleźć informacje dotyczące przechowywania przygotowanych worków infuzyjnych.

Usuwanie
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vyloy 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
zolbetuksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka proszku zawiera 100 mg zolbetuksymabu.
Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 20 mg zolbetuksymabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera argininę, kwas fosforowy (E 338), sacharozę i polisorbat 80 (E 433).

Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka
3 fiolki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.
Nie potrząsać.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vyloy 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
zolbetuksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg zolbetuksymabu.
Po rekonstytucji każdy ml zawiera 20 mg zolbetuksymabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera argininę, E 388, sacharozę i E 433.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.
Nie potrząsać.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vyloy 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
zolbetuksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka proszku zawiera 300 mg zolbetuksymabu.
Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 20 mg zolbetuksymabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera argininę, kwas fosforowy (E 338), sacharozę i polisorbat 80 (E 433).

Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.
Nie potrząsać.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1856/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vyloy 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
zolbetuksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 300 mg zolbetuksymabu.
Po rekonstytucji każdy ml zawiera 20 mg zolbetuksymabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera argininę, E 388, sacharozę i E 433.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.
Nie potrząsać.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1856/003

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vyloy 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Vyloy 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
zolbetuksymab

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vyloy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vyloy
3. Jak podawany jest lek Vyloy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vyloy
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vyloy i w jakim celu się go stosuje

Lek Vyloy zawiera substancję czynną o nazwie zolbetuksymab, która jest przeciwciałem monoklonalnym rozpoznającym pewne komórki nowotworowe i przyłączającym się do nich. Przyłączenie się tego przeciwciała do komórek nowotworowych powoduje, że układ odpornościowy atakuje je i zabija.

Lek ten stosuje się w leczeniu osób dorosłych z nowotworem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Połączenie żołądkowo-przełykowe to miejsce, w którym przełyk łączy się z żołądkiem.

Lek ten podaje się pacjentom z dodatnim wynikiem badania guza na obecność białka Claudin18.2 (CLDN18.2) (co oznacza, że białko to jest wytwarzane w komórkach) i ujemnym wynikiem badania guza na obecność białka o nazwie „receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2” (HER2) (co oznacza, że białko to nie jest wytwarzane lub jest wytwarzane tylko w niewielkich ilościach). Lek podawany jest pacjentom, u których nowotworu żołądka lub nowotworu połączenia żołądkowo-przełykowego nie można usunąć chirurgicznie lub u których doszło do przerzutów do innych części ciała.

Lek ten jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi zawierającymi pochodne fluoropirymidyny i/lub platyny. Należy również zapoznać się z ulotkami dołączonymi do opakowań tych innych leków. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących tych leków należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vyloy

Kiedy nie stosować leku Vyloy:
- jeśli pacjent ma uczulenie na zolbetuksymab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy omówić to z lekarzem, gdyż lek ten może spowodować:

- **Reakcje alergiczne (nadwrażliwości)**, **w tym anafilaksję.** Ciężkie reakcje alergiczne mogą wystąpić w trakcie wlewu lub po jego zakończeniu. Należy natychmiast powiadomić lekarza lub uzyskać pomoc medyczną w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów ciężkiej reakcji alergicznej:
    - swędząca, obrzęknięta i zaróżowiona lub zaczerwieniona skóra (pokrzywka),
    - nieustający kaszel,
    - problemy z oddychaniem, takie jak świszczący oddech lub
    - ucisk w gardle/zmiana barwy głosu.
- **Reakcje związane z wlewem.** Ciężkie reakcje związane z wlewem (kroplówką) mogą wystąpić w trakcie wlewu lub po jego zakończeniu. Należy natychmiast powiadomić lekarza lub uzyskać pomoc medyczną w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów reakcji związanej z wlewem:
    - nudności (mdłości),
    - wymioty,
    - ból żołądka,
    - nadmierne wydzielanie śliny,
    - gorączka,
    - uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej,
    - dreszcze lub dygotanie,
    - ból pleców,
    - kaszel lub
    - wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie).
- **Nudności i wymioty. Należy poinformować lekarza o nudnościach odczuwanych przed** rozpoczęciem wlewu. Nudności i wymioty występują bardzo często podczas leczenia i czasami mogą być nasilone. Przed każdym wlewem lekarz może podać inny lek, który złagodzi nudności i wymioty.

Jeśli po wlewie wystąpią którekolwiek z tych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, **należy niezwłocznie powiadomić lekarza.** Lekarz może:

- podać inne leki w celu złagodzenia objawów lub zapobieżenia powikłaniom,
- spowolnić szybkość podawania wlewu lub
- przerwać leczenie na jakiś czas lub wstrzymać je całkowicie.

Dzieci i młodzież
Stosowanie leku Vyloy u dzieci i młodzieży nie jest właściwe, ponieważ nie badano go w tej grupie wiekowej w leczeniu raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Lek Vyloy a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach bez recepty.

Ciąża
Leku Vyloy nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że lekarz wyraźnie zaleci jego stosowanie. Nie wiadomo, czy ten lek zaszkodzi nienarodzonemu dziecku.
Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Karmienie piersią
Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku Vyloy. Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka matki. Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub planowanym karmieniu piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Jest mało prawdopodobne, że Vyloy może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

Vyloy zawiera polisorbat 80
Lek ten zawiera polisorbat 80 w ilości1,05 mg w każdej dawce 100 mg i 3,15 mg w każdej dawce 300 mg leku Vyloy. Polisorbaty mogą wywoływać reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o wszelkich stwierdzonych alergiach.

Wlew z leku Vyloy zawiera sód
Lek nie zawiera sodu, jednak roztwór soli jest stosowany do rozcieńczania produktu przed podaniem wlewu. Należy porozmawiać z lekarzem, jeżeli pacjent stosuje dietę o niskiej zawartości soli.

3. Jak podawany jest lek Vyloy

Lek Vyloy będzie podawany w szpitalu lub przychodni pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu nowotworów. Lek ten będzie podawany w postaci wlewu dożylnego (kroplówki do żyły) trwającego co najmniej dwie godziny.

Dawkowanie leku Vyloy
Lekarz zdecyduje o właściwej dawce tego leku. Na ogół lek ten będzie podawany co 2 lub 3 tygodnie w zależności od przyjmowania innych leków przeciwnowotworowych dobranych przez lekarza. Lekarz zdecyduje, ile razy należy podać lek Vyloy.

Pominięcie dawki leku Vyloy
Ważne jest, aby nie pominąć dawki leku. W przypadku pominięcia wizyty należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem w celu ustalenia kolejnej wizyty tak szybko, jak to możliwe.

Przerwanie stosowania leku Vyloy
Nie należy przerywać stosowania tego leku, chyba że omówiono to z lekarzem. Przerwanie leczenia może spowodować, że będzie ono nieskuteczne.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre możliwe działania niepożądane mogą być poważne:

- **Reakcje nadwrażliwości (reakcje alergiczne) (w tym nadwrażliwość i reakcja anafilaktyczna) – częste** (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób). Należy natychmiast powiadomić lekarza lub uzyskać pomoc medyczną w przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów ciężkiej reakcji alergicznej: swędząca, obrzęknięta i zaróżowiona lub zaczerwieniona skóra (pokrzywka), nieustający kaszel, problemy z oddychaniem, takie jak świszczący oddech lub ucisk w gardle/zmiana barwy głosu.

- **Reakcja związana z wlewem – częsta** (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób). Należy natychmiast powiadomić lekarza lub uzyskać pomoc medyczną w przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów reakcji związanej z wlewem: nudności, wymioty, ból żołądka, nadmierne wydzielanie śliny, gorączka, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, dreszcze lub dygotanie, ból pleców, kaszel lub wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie).

- **Nudności i wymioty – bardzo częste** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób). Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli objawy te nie ustępują lub nasilają się.

Inne możliwe działania niepożądane:

Jeśli te działania niepożądane nasilą się, należy powiadomić lekarza.

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):
- zmniejszony apetyt
- mała liczba białych krwinek
- małe stężenie albuminy we krwi (hipoalbuminemia)
- opuchlizna podudzi lub dłoni (obrzęk obwodowy)
- spadek masy ciała
- gorączka

Częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):
- niestrawność (dyspepsja)
- nadmierne wydzielanie śliny
- podwyższone ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- dreszcze

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 100 osób):
- zapalenie błony wyścielającej żołądek (zapalenie żołądka)

Inne działania niepożądane, które notowano z częstością nieznaną (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)
- utrata białka z przewodu pokarmowego (enteropatia z utratą białka)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vyloy

Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta odpowiadają za przechowywanie tego leku i prawidłową utylizację wszelkich pozostałości niezużytego leku. Poniższe informacje są przeznaczone dla fachowego personelu medycznego.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 ºC – 8 ºC). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie należy przechowywać niewykorzystanej części fiolek jednodawkowych w celu ich ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vyloy
- Substancją czynną leku jest zolbetuksymab.

- Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 100 mg zawiera 100 mg zolbetuksymabu.
- Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 300 mg zawiera 300 mg zolbetuksymabu.
- Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 20 mg zolbetuksymabu.
- Pozostałe składniki to arginina, kwas fosforowy (E 338), sacharoza i polisorbat 80 (E 433) (patrz punkt 2 „Vyloy zawiera polisorbat 80").

Jak wygląda lek Vyloy i co zawiera opakowanie
Lek Vyloy w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji jest liofilizowanym proszkiem o barwie od białej do białawej.

Lek Vyloy jest sprzedawany w opakowaniu kartonowym zawierającym 1 szklaną fiolkę lub 3 szklane fiolki.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Holandia

Wytwórca
Astellas Ireland Co. Limited
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 22588600

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

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
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Novagem Ltd
Τηλ: +357 22 483858

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/YYYY

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Instrukcja przygotowania i podawania

Rekonstytucja leku w fiolce jednodawkowej

- Należy przestrzegać procedur właściwego postępowania z lekami przeciwnowotworowymi i ich utylizacji.
- Podczas rekonstytucji i przygotowywania roztworów należy postępować zgodnie z zasadami aseptyki.
- Należy obliczyć zalecaną dawkę na podstawie powierzchni ciała pacjenta w celu określenia liczby potrzebnych fiolek.
- Dokonać rekonstytucji zawartości każdej fiolki jak opisano poniżej. W miarę możliwości należy kierować strumień jałowej wody do wstrzykiwań na ścianki fiolki, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek.
    a. fiolka 100 mg: Powoli dodać 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań, aby uzyskać roztwór zolbetuksymabu o stężeniu 20 mg/ml.
    b. fiolka 300 mg: Powoli dodać 15 ml jałowej wody do wstrzykiwań, aby uzyskać roztwór zolbetuksymabu o stężeniu 20 mg/ml.
- Powoli zamieszać zawartość każdej fiolki do całkowitego rozpuszczenia zawartości. Odczekać, aż zawartość fiolki/fiolek osiądzie. Sprawdzić wzrokowo, czy w roztworze nie ma pęcherzyków powietrza. Nie wstrząsać fiolką.
- Sprawdzić wzrokowo roztwór pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Rekonstytuowany roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego i wolny od widocznych cząstek. Należy usunąć wszelkie fiolki z widocznymi cząstkami stałymi lub przebarwieniami.
- Na podstawie obliczonej wielkości dawki rekonstytuowany roztwór z fiolki lub fiolek należy niezwłocznie dodać do worka infuzyjnego. Produkt ten nie zawiera środków konserwujących.

<u>Rozcieńczenie w worku infuzyjnym</u>

- Pobrać obliczoną wielkość dawki rekonstytuowanego roztworu z fiolki lub fiolek i przenieść do worka infuzyjnego.
- Rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Pojemność worka infuzyjnego powinna umożliwiać dodanie wystarczającej ilości rozcieńczalnika, aby uzyskać końcowe stężenie zolbetuksymabu wynoszące 2 mg/ml.

Rozcieńczony roztwór do dawkowania zolbetuksymabu jest zgodny z workami do infuzji dożylnych wykonanymi z polietylenu (PE), polipropylenu (PP), polichlorku winylu (PVC) z dodatkiem plastyfikatora [ftalanu di(2-etyloheksylu) (DEHP) lub trimelitanu trioktylu (TOTM)], kopolimeru etylenowo-propylenowego, kopolimeru etylenu i octanu winylu (EVA), PP i kopolimeru styren-etylen-butylen-styren lub szkła (butelka do podawania leku) oraz z rurkami do infuzji wykonanymi z PE, poliuretanu (PU), PVC z dodatkiem plastyfikatora [DEHP, TOTM lub tereftalanu di(2-etyloheksylu)], polibutadienu (PB) lub polipropylenu modyfikowanego elastomerem, z membranami filtrów przepływowych (średnica porów 0,2 μm) z polieterosulfonu (PES) lub polisulfonu.

- Wymieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne odwrócenie worka. Nie wstrząsać workiem.
- Przed użyciem należy skontrolować worek infuzyjny pod kątem obecności cząstek. Rozcieńczony roztwór nie może zawierać żadnych widocznych cząstek. Nie używać worka infuzyjnego w przypadku zaobserwowania w nim cząstek stałych.
- Wyrzucić niewykorzystaną część pozostałą w fiolkach jednodawkowych.

<u>Podawanie leku</u>

- Nie należy podawać jednocześnie innych produktów leczniczych przez ten sam dren do infuzji.

- Wlew należy podawać bezzwłocznie po przygotowaniu leku i podawać przez co najmniej 2 godziny przez dren do infuzji dożylnej. Leku nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie dożylnym.

Nie stwierdzono niezgodności z wyrobami do podawania leków w systemie zamkniętym, w skład których wchodzą takie materiały, jak: PP, PE, stal nierdzewna, silikon (guma/olej/żywica), poliizopren, PVC lub PVC z plastyfikatorem [TOTM], terpolimer akrylonitrylo-butadieno-styrenowy (ABS), kopolimer MABS – metakrylan metylu, elastomer termoplastyczny, politetrafluoroetylen, poliwęglan, PES, kopolimer akrylowy, politereftalan butylenu, PB lub kopolimer EVA.

Nie stwierdzono niezgodności z portem centralnym urządzenia wykonanym z gumy silikonowej, stopu tytanu lub PVC z plastyfikatorem [TOTM].

- Do wykonywania wlewów zaleca się stosowanie filtrów przepływowych (średnica porów 0,2 μm, z materiałów wymienionych powyżej).

Usuwanie

Lek Vyloy przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.