Tento dokument predstavuje schválené informácie o lieku Vyloy a sú v ňom sledované zmeny od predchádzajúcej procedúry, ktorou boli ovplyvnené informácie o lieku (EMEA/H/C/005868/II/0006/G).

Viac informácií nájdete na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyloy>

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

**1. NÁZOV LIEKU**

Vyloy 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Vyloy 300 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Vyloy 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka prášku na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 100 mg zolbetuximabu.

Vyloy 300 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka prášku na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 300 mg zolbetuximabu.

Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 20 mg zolbetuximabu.

Zolbetuximab sa produkuje v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml koncentrátu obsahuje 0,21 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely až sivobiely lyofilizovaný prášok.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Vyloy je v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny indikovaný v prvej línii liečby dospelých pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastázujúcim HER2‑negatívnym adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofageálnej junkcie (gastro-oesophageal junction, GEJ), ktorých nádory sú claudin (CLDN) 18.2-pozitívne (pozri časť 4.2).

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu má predpísať, začať a viesť lekár so skúsenosťami s používaním protinádorovej liečby. Majú byť dostupné zdroje na zvládnutie reakcií z precitlivenosti a/alebo anafylaktických reakcií.

Výber pacientov

Vhodní pacienti majú mať CLDN18.2-pozitívny stav nádoru definovaný ako ≥ 75 % nádorových buniek preukazujúcich stredné až silné imunohistochemické farbenie CLDN18 v membráne na základe hodnotenia IVD s označením CE s príslušným určeným použitím. Ak nie je dostupná IVD s označením CE, má sa použiť alternatívny validovaný test.

Dávkovanie

*Pred podaním*

Ak sa u pacienta pred podaním zolbetuximabu vyskytuje nevoľnosť a/alebo vracanie, pred podaním prvej infúzie má byť závažnosť príznakov znížená na stupeň ≤ 1.

Pred každou infúziou zolbetuximabu majú pacienti dostať premedikáciu kombináciou antiemetík (napr. blokátory receptora NK-1 a blokátory receptora 5-HT3, ako aj iné lieky, ako je indikované).

Premedikácia kombináciou antiemetík je dôležitá na zvládnutie nevoľnosti a vracania, aby sa predišlo predčasnému ukončeniu liečby zolbetuximabom (pozri časť 4.4). Môže sa tiež zvážiť premedikácia systémovými kortikosteroidmi podľa miestnych usmernení o liečbe, najmä pred prvou infúziou zolbetuximabu.

*Odporúčaná dávka*

Odporúčaná nasycovacia dávka a udržiavacie dávky zolbetuximabu sa majú vypočítať podľa povrchovej plochy tela (body surface area, BSA), ako uvádza tabuľka 1.

**Tabuľka 1. Odporúčaná dávka zolbetuximabu na základe BSA**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Jednorazová nasycovacia dávka** | **Udržiavacie dávky** | **Trvanie liečby** |
| 1. cyklus, 1. deňa  800 mg/m2 intravenózne  Zolbetuximab podávajte v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny (pozri časť 5.1).b | Začínajúc 3 týždne po jednorazovej nasycovacej dávke  600 mg/m2 intravenózne  každé 3 týždne  alebo  Začínajúc 2 týždne po jednorazovej nasycovacej dávke  400 mg/m2 intravenózne  každé 2 týždne  Zolbetuximab podávajte v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny (pozri časť 5.1).b | Do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. |

a. Trvanie cyklu zolbetuximabu je stanovené na základe príslušnej základnej chemoterapie (pozri časť 5.1).

b. Informácie o dávkovaní chemoterapie nájdete v informáciách o predpisovaní chemoterapie s obsahom fluoropyrimidínu alebo platiny.

*Úpravy dávky*

Neodporúča sa znižovanie dávky zolbetuximabu. Nežiaduce reakcie na zolbetuximab sa manažujú znížením rýchlosti, prerušením a/alebo ukončením infúzie, ako je uvedené v tabuľke 2.

**Tabuľka 2. Úpravy dávky zolbetuximabu**

| **Nežiaduca reakcia** | **Závažnosťa** | **Úprava dávky** |
| --- | --- | --- |
| Reakcie z precitlivenosti | Anafylaktická reakcia, podozrenie na anafylaxiu, stupeň 3 alebo 4 | Ihneď zastavte infúziu a liečbu natrvalo ukončite. |
| stupeň 2 | Prerušte infúziu do ≤ stupňa 1, potom ju obnovte pri zníženej rýchlosti infúzieb pre zvyšok infúzie.  Pri ďalšej infúzii podajte premedikáciu antihistaminikami a podajte podľa rýchlostí infúzií v tabuľke 3. |
| Reakcia súvisiaca s infúziou | stupeň 3 alebo 4 | Ihneď zastavte infúziu a liečbu natrvalo ukončite. |
| stupeň 2 | Prerušte infúziu do ≤ stupňa 1, potom ju obnovte pri zníženej rýchlosti infúzieb pre zvyšok infúzie.  Pri ďalšej infúzii podajte premedikáciu antihistaminikami a podajte podľa rýchlostí infúzií v tabuľke 3. |
| Nevoľnosť | stupeň 2 alebo 3 | Prerušte infúziu do ≤ stupňa 1, potom ju obnovte pri zníženej rýchlosti infúzieb pre zvyšok infúzie.  Pri ďalšej infúzii podajte podľa rýchlostí infúzií v tabuľke 3. |
| Vracanie | stupeň 4 | Liečbu natrvalo ukončite. |
| stupeň 2 alebo 3 | Prerušte infúziu do ≤ stupňa 1, potom ju obnovte pri zníženej rýchlosti infúzieb pre zvyšok infúzie.  Pri ďalšej infúzii podajte podľa rýchlostí infúzií v tabuľke 3. |

a. Toxicita bola hodnotená podľa National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, verzia 4.03 (NCI-CTCAE v 4.03), kde stupeň 1 je mierny, stupeň 2 je stredne závažný, stupeň 3 je závažný a stupeň 4 je život ohrozujúci.

b. Znížená rýchlosť infúzie sa má stanoviť na základe klinického posúdenia lekárom podľa znášanlivosti pacienta, závažnosti toxicity a predtým tolerovanej rýchlosti infúzie (odporúčania na monitorovanie pacientov, pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

*Starší pacienti*

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Údaje o pacientoch vo veku 75 rokov a starších, ktorí dostali zolbetuximab, sú obmedzené.

*Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou (klírens kreatinínu [CrCL] ≥ 60 až < 90 ml/min) alebo stredne závažnou (CrCL ≥ 30 až < 60 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCL ≥ 15 až < 30 ml/min) neboli stanovené žiadne odporúčania týkajúce sa dávky (pozri časť 5.2).

*Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (hladina celkového bilirubínu [TB] ≤ horný limit normálu [upper limit normal, ULN] a aspartátaminotransferázy [AST] > ULN alebo TB > 1 až 1,5 × ULN a akákoľvek hladina AST) sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Neboli stanovené žiadne odporúčania týkajúce sa dávky u pacientov so stredne závažnou (TB > 1,5 až 3 × ULN a akoukoľvek hladinou AST) alebo závažnou (TB > 3 až 10 × ULN a akákoľvek hladina AST) poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

*Pediatrická populácia*

Neexistuje žiadne relevantné použitie zolbetuximabu v pediatrickej populácii na liečbu adenokarcinómu žalúdka alebo gastroezofageálnej junkcie.

Spôsob podávania

Zolbetuximab je na intravenózne použitie. Odporúčaná dávka sa podáva intravenóznou infúziou v trvaní minimálne 2 hodín. Tento liek sa nesmie podávať ako intravenózny push alebo bolusová injekcia.

Ak sa zolbetuximab a chemoterapia s obsahom fluoropyrimidínu a platiny podávajú v rovnaký deň, zolbetuximab sa musí podávať prvý.

Aby sa minimalizovali potenciálne nežiaduce reakcie, odporúča sa začať každú infúziu pri nižšej rýchlosti počas 30 – 60 minút a postupne jej rýchlosť podľa tolerancie zvyšovať v priebehu infúzie (pozri tabuľku 3).

Ak doba infúzie prekračuje odporúčanú dobu uchovávania pri izbovej teplote (≤ 25 °C po dobu 8 hodín od konca prípravy infúzneho roztoku), infúzny vak sa musí zlikvidovať a musí sa pripraviť nový infúzny vak, aby sa mohlo pokračovať s infúziou (odporúčané doby uchovávania, pozri časť 6.3).

**Tabuľka 3. Rýchlosti infúzie odporúčané pre každú infúziu zolbetuximabu**

| **Dávka zolbetuximabu** | | **Rýchlosť infúzie** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Prvých 30 ‑ 60 minút** | **Zostávajúca doba infúzieb** |
| Jedna nasycovacia dávka (1. cyklus, 1. deň)a | 800 mg/m2 | 75 mg/m2/h | 150 – 300 mg/m2/h |
| Udržiavacie dávky | 600 mg/m2 každé 3 týždne | 75 mg/m2/h | 150 – 300 mg/m2/h |
| alebo | alebo | alebo |
| 400 mg/m2 každé 2 týždne | 50 mg/m2/h | 100 – 200 mg/m2/h |

a. Trvanie cyklu zolbetuximabu je stanovené na základe príslušného chemoterapeutického základu (pozri časť 5.1).

b. Ak sa po 30 – 60 minútach nevyskytnú nežiaduce reakcie, rýchlosť infúzie sa môže podľa tolerancie zvýšiť.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

**4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie z precitlivenosti

U pacientov liečených zolbetuximabom v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny sa počas klinických štúdií vyskytli reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktickej reakcie a precitlivenosti na liek (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť monitorovaní počas infúzie zolbetuximabu a po nej (aspoň 2 hodiny alebo dlhšie, ak je to klinicky indikované) kvôli reakciám z precitlivenosti s príznakmi a prejavmi, ktoré silne naznačujú anafylaxiu (žihľavka, opakovaný kašeľ, sipot a stiahnuté hrdlo/zmeny hlasu).

Reakcie z precitlivenosti sa majú manažovať podľa úprav dávok, ako sa odporúča v tabuľke 2.

Reakcie súvisiace s infúziou

V klinických štúdiách zolbetuximabu v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny sa vyskytli reakcie súvisiace s infúziou (infusion-related reactions, IRR) (pozri časť 4.8).

U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou vrátane nevoľnosti, vracania, bolesti brucha, hypersekrécie slín, pyrexie, nepríjemného pocitu na hrudníku, zimnice, bolesti chrbta, kašľa a hypertenzie. Tieto prejavy a príznaky sú obvykle reverzibilné po prerušení infúzie.

Reakcie súvisiace s infúziou sa majú manažovať podľa úprav dávok, ako sa odporúča v tabuľke 2.

Nevoľnosť a vracanie

Počas klinických štúdií boli najčastejšie pozorovanými gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami pri zolbetuximabe v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny nevoľnosť a vracanie (pozri časť 4.8).

Na prevenciu nevoľnosti a vracania sa odporúča premedikácia kombináciou antiemetík pred každou infúziou zolbetuximabu (pozri časť 4.2).

Počas infúzie a po nej majú byť pacienti monitorovaní a manažovaní štandardnou starostlivosťou vrátane antiemetík alebo náhrady tekutín, ako je klinicky indikované.

Nevoľnosť a vracanie majú byť manažované podľa úprav dávok, ako sa odporúča v tabuľke 2.

Podporné opatrenia pred začiatkom liečby zolbetuximabom

Pred liečbou zolbetuximabom v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny by mali predpisujúci lekári zhodnotiť individuálne riziko gastrointestinálnej toxicity u pacienta. Je dôležitý proaktívny manažment nevoľnosti a vracania, aby sa zmiernilo potenciálne riziko zníženej expozície zolbetuximabu a/alebo chemoterapii.

Na prevenciu nevoľnosti a vracania sa odporúča premedikácia kombináciou antiemetík pred každou infúziou zolbetuximabu. Počas infúzie je dôležité dôkladne monitorovať pacientov a manažovať gastrointestinálnu toxicitu prerušením infúzie a/alebo znížením rýchlosti infúzie, aby sa minimalizovalo riziko závažných nežiaducich reakcií alebo predčasného ukončenia liečby. Počas infúzie a po nej majú byť pacienti monitorovaní a manažovaní štandardnou starostlivosťou vrátane antiemetík alebo náhrady tekutín, ako je klinicky indikované.

Pacienti vylúčení z klinických štúdií

Pacienti boli vylúčení z klinických štúdií, ak mali plné alebo čiastočné zlyhanie evakuácie žalúdka, pozitívny test na infekciu vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) alebo známou infekciou aktívnym vírusom hepatitídy B alebo C, významné kardiovaskulárne ochorenie (napr. kongestívne srdcové zlyhávanie triedy III alebo IV podľa NYHA (New York Heart Association), anamnézu významných komorových arytmií, interval QTc > 450 ms u mužov alebo > 470 ms u žien) alebo anamnézu metastáz do centrálneho nervového systému.

Informácie o pomocných látkach

Tento liek obsahuje 1,05 mg polysorbátu 80 v každej 100 mg injekčnej liekovke a 3,15 mg polysorbátu 80 v každej 300 mg injekčnej liekovke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

Tento liek neobsahuje sodík, ale na riedenie zolbetuximabu pred podaním sa používa infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), čo je potrebné vziať do úvahy v súvislosti s denným príjmom sodíka pacientom.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

So zolbetuximabom sa nevykonali žiadne formálne farmakokinetické štúdie liekových interakcií. Keďže sa zolbetuximab vylučuje z obehu katabolizmom, neočakávajú sa žiadne metabolické liekové interakcie.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Ženy vo fertilnom veku

Ako preventívne opatrenie by ženy vo fertilnom veku mali byť poučené, aby používali účinnú antikoncepciu na prevenciu gravidity počas liečby.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití zolbetuximabu u gravidných žien. V reprodukčnej a vývojovej štúdii na zvieratách s intravenóznym podávaním zolbetuximabu gravidným myšiam počas organogenézy neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky (pozri časť 5.3). Zolbetuximab sa má podávať gravidným ženám len ak prínos prevyšuje možné riziko.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii údaje o prítomnosti zolbetuximabu v ľudskom mlieku, účinkoch na dojčené dieťa ani účinkoch na tvorbu mlieka. Keďže je známe, že sa protilátky môžu vylučovať do ľudského mlieka, a vzhľadom na možné závažné nežiaduce reakcie u dojčeného dieťaťa sa dojčenie počas liečby zolbetuximabom neodporúča.

Fertilita

Štúdie na hodnotenie účinku zolbetuximabu na fertilitu neboli vykonané. Účinok zolbetuximabu na mužskú a ženskú fertilitu teda nie je známy.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Zolbetuximab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami pri zolbetuximabe boli nevoľnosť (77,2 %), vracanie (66,9 %), znížená chuť do jedla (42 %), neutropénia (30,7 %), znížený počet neutrofilov (28,4 %), úbytok hmotnosti (21,9 %), pyrexia (17,4 %), hypoalbuminémia (17,1 %), periférny edém (13,9 %), , hypertenzia (9 %), dyspepsia (7,8 %), zimnica (5,2 %), hypersekrécia slín (3,8 %), reakcia súvisiaca s infúziou (3,2 %) a precitlivenosť na liek (1,6 %).

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 45 % pacientov liečených zolbetuximabom. Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami boli vracanie (6,8 %), nevoľnosť (4,9 %) a znížená chuť do jedla (1,9 %).

Dvadsať percent pacientov natrvalo ukončilo liečbu zolbetuximabom kvôli nežiaducim reakciám. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu dávkovania boli vracanie (3,8 %) a nevoľnosť (3,3 %).

Nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu dávky zolbetuximabu sa vyskytli u 60,9 % pacientov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktoré viedli k prerušeniu dávky boli vracanie (26,6 %), nevoľnosť (25,5 %), neutropénia (9,8 %), znížený počet neutrofilov (5,9 %), hypertenzia (3,2 %), zimnica (2,2 %), reakcia súvisiaca s infúziou (1,6 %), znížená chuť do jedla (1,6 %) a dyspepsia (1,1 %).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na dvoch štúdiách fázy 2 a dvoch štúdiách fázy 3 u 631 pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku zolbetuximabu 800 mg/m2 ako nasycovaciu dávku nasledovanú udržiavacími dávkami 600 mg/m2 každé 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny. Pacienti boli vystavení zolbetuximabu s mediánom trvania 174 dní (rozsah: 1 až 1 791 dní).

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené v tejto časti podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Medra trieda orgánových systémov** | **Nežiaduca reakcia** | **Kategória frekvencie** |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Neutropénia | Veľmi časté |
| Znížený počet neutrofilov |
| Poruchy imunitného systému | Precitlivenosť na liek | Časté |
| Anafylaktická reakcia | Menej časté |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Hypoalbuminémia | Veľmi časté |
| Znížená chuť do jedla |
| Poruchy ciev | Hypertenzia | Časté |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Vracanie | Veľmi časté |
| Nevoľnosť |
| Dyspepsia | Časté |
| Hypersekrécia slín |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Pyrexia | Veľmi časté |
| Periférny edém |
| Zimnica | Časté |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Úbytok hmotnosti | Veľmi časté |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | Reakcia súvisiaca s infúziou | Časté |

Popis vybraných nežiaducich reakcií

*Reakcie z precitlivenosti*

V integrovanej analýze bezpečnosti pri zolbetuximabe v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny sa všetky stupne anafylaktickej reakcie a precitlivenosti na liek vyskytli s frekvenciou 0,5 % a 1,6 %, v tomto poradí.

Pri zolbetuximabe v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny sa závažná anafylaktická reakcia (stupeň 3) vyskytla s frekvenciou 0,5 % a precitlivenosť na liek s frekvenciou 0,2 %.

Anafylaktická reakcia viedla k trvalému ukončeniu liečby zolbetuximabom u 0,3 % pacientov. K prerušeniu dávky zolbetuximabu došlo kvôli precitlivenosti na liek u 0,3 % pacientov. Kvôli precitlivenosti na liek bola rýchlosť infúzie zolbetuximabu alebo chemoterapie s obsahom fluoropyrimidínu a platiny znížená u 0,2 % pacientov.

*Reakcia súvisiaca s infúziou*

V integrovanej analýze bezpečnosti sa pri zolbetuximabe v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny vyskytli reakcie súvisiace s infúziou (IRR) všetkých stupňov s frekvenciou 3,2 %.

Závažné IRR (stupeň 3) sa vyskytli u 0,5 % pacientov liečených zolbetuximabom v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny.

IRR viedla k trvalému ukončeniu liečby zolbetuximabom u 0,5 % pacientov a k prerušeniu dávky u 1,6 % pacientov. Kvôli IRR bola rýchlosť infúzie zolbetuximabu alebo chemoterapie s obsahom fluoropyrimidínu a platiny znížená u 0,3 % pacientov.

*Nevoľnosť a vracanie*

V integrovanej analýze bezpečnosti sa pri zolbetuximabe v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny vyskytli nevoľnosť s frekvenciou 77,2 % a vracanie s frekvenciou 66,9 %. Nevoľnosť a vracanie sa vyskytovali častejšie počas prvého cyklu liečby, ale ich incidencia sa znížila v ďalších cykloch liečby. Medián času do nástupu nevoľnosti a vracania bol pri zolbetuximabe v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny zhodne 1 deň. Pri zolbetuximabe v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny bol medián trvania nevoľnosti 3 dni a vracania 1 deň.

Pri zolbetuximabe v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny sa vyskytli závažné prípady (stupeň 3) nevoľnosti s frekvenciou 11,6 % a vracania s frekvenciou 13,6 %.

Nevoľnosť viedla k trvalému ukončeniu liečby zolbetuximabom u 3,3 % pacientov a k prerušeniu dávky u 25,5 % pacientov. Vracanie viedlo k trvalému ukončeniu liečby zolbetuximabom u 3,8 % pacientov a k prerušeniu dávky u 26,6 % pacientov. Kvôli nevoľnosti bola rýchlosť infúzie zolbetuximabu alebo chemoterapie s obsahom fluoropyrimidínu a platiny znížená u 9,7 % pacientov a kvôli vracaniu u 7,8 % pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Ftemplate-form%2Fqrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx&wdOrigin=BROWSELINK).

**4.9 Predávkovanie**

V prípade predávkovania sa má podrobne monitorovať výskyt nežiaducich reakcií u pacienta a má sa podať vhodná podporná liečba.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, ostatné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátok a liekov, ATC kód: L01FX31

Mechanizmus účinku

Zolbetuximab je chimérická (myšia/ľudská IgG1) monoklonálna protilátka cielená proti molekule tesného spoja CLDN18.2. Predklinické údaje naznačujú, že sa zolbetuximab selektívne viaže na bunkové línie transfekované CLDN18.2 alebo tie, ktoré endogénne exprimujú CLDN18.2. Zolbetuximab vyčerpáva CLDN18.2-pozitívne bunky prostredníctvom bunkovej cytotoxicity závislej od protilátok (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) a  cytotoxicity závislej od komplementu (complement-dependent cytotoxicity, CDC). Cytotoxické lieky vykazovali zvýšenie expresie CLDN18.2 na ľudských nádorových bunkách a zlepšovali zolbetuximabom indukované ADCC a CDC aktivity.

Farmakodynamické účinky

Na základe analýz vystavenia-odpovede účinnosti a bezpečnosti u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastázujúcim HER2-negatívnym adenokarcinómom žalúdka alebo GEJ, ktorých nádory sú CLDN18.2-pozitívne, nie sú predpokladané klinicky významné rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti medzi dávkami zolbetuximabu 800/400 mg/m2 každé 2 týždne a 800/600 mg/m2 každé 3 týždne.

Imunogenita

Na základe súhrnnej analýzy údajov z dvoch štúdií fázy 3 bola celková incidencia imunogenity 9,5 % (46 z celkového počtu 485 pacientov liečených zolbetuximabom 800/600 mg/m2 každé 3 týždne v kombinácii s mFOLFOX6/CAPOX bolo pozitívne testovaných na protilátky proti lieku (anti-drug antibodies, ADA). Kvôli nízkemu výskytu ADA nie je účinok týchto protilátok na farmakokinetiku, bezpečnosť a/alebo účinnosť zolbetuximabu známy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Adenokarcinóm žalúdka alebo GEJ*

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

Bezpečnosť a účinnosť zolbetuximabu v kombinácii s chemoterapiou boli hodnotené v dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, multicentrických štúdiách fázy 3, do ktorých bolo zaradených 1 072 pacientov s CLDN18.2-pozitívnymi, HER2-negatívnymi nádormi s lokálne pokročilými neresekovateľnými alebo metastázujúcimi adenokarcinómami žalúdka alebo GEJ. CLDN18.2-pozitivita (definovaná ako ≥ 75 % nádorových buniek preukazujúcich stredné až silné farbenie CLDN18 v membráne) bola stanovená imunohistochemicky na vzorkách nádorového tkaniva žalúdka alebo GEJ od všetkých pacientov pomocou testu VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx vykonaného v centrálnom laboratóriu.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 na podávanie zolbetuximabu v kombinácii s chemoterapiou (n = 283 v štúdii SPOTLIGHT, n = 254 v štúdii GLOW) alebo placeba v kombinácii s chemoterapiou (n = 282 v štúdii SPOTLIGHT, n = 253 v štúdii GLOW). Zolbetuximab bol podávaný intravenózne s nasycovacou dávkou 800 mg/m2 (1. deň 1. cyklu) a následnými udržiavacími dávkami 600 mg/m2 každé 3 týždne v kombinácii buď s mFOLFOX6 (oxaliplatina, kyselina folínová a fluorouracil) alebo CAPOX (oxaliplatina a kapecitabín).

Pacienti v štúdii SPOTLIGHT dostali 1 – 12 liečebných cyklov mFOLFOX6 [oxaliplatina 85 mg/m2, kyselina folínová (leukovorín alebo miestny ekvivalent) 400 mg/m2, fluorouracil 400 mg/m2 podávaný ako bolus a fluorouracil 2 400 mg/m2 podávaný ako kontinuálna infúzia] podávaný v 1., 15. a 29. deň 42-dňového cyklu. Po 12 liečebných cykloch mohli pacienti pokračovať liečbou zolbetuximabom, 5-fluorouracilom a kyselinou folínovou (leukovorín alebo miestny ekvivalent) podľa rozhodnutia skúšajúceho do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Pacienti v štúdii GLOW dostali 1 – 8 liečebných cyklov CAPOX podaných v 1. deň (oxaliplatina 130 mg/m2) a 1. až 14. deň (kapecitabín 1 000 mg/m2) 21-dňového cyklu. Po 8 liečebných cykloch oxaliplatinou mohli pacienti pokračovať liečbou zolbetuximabom a kapecitabínom podľa rozhodnutia skúšajúceho do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Východiskové charakteristiky boli vo všeobecnosti medzi štúdiami podobné okrem podielu pacientov patriacich k Aziatom a neaziatom v každej štúdii.

Medián veku v štúdii SPOTLIGHT bol 61 rokov (rozsah: 20 až 86), 62 % bolo mužského pohlavia, 53 % bolo belochov, 38 % bolo Aziatov, 31 % bolo z Ázie a 69 % nebolo z Ázie. U pacientov bola východisková hodnota výkonnostného stavu podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) na úrovni 0 (43 %) alebo 1 (57 %). Pacienti mali priemernú povrchovú plochu tela 1,7 m2 (rozsah: 1,1 až 2,5). Medián času od diagnózy bol 56 dní (rozsah: 2 až 5 366), 36 % nádorov bolo difúzneho typu, 24 % bolo črevných, 76 % malo adenokarcinóm žalúdka, 24 % malo adenokarcinóm GEJ, 16 % malo lokálne pokročilé ochorenie a 84 % malo metastázujúce ochorenie.

Medián veku v štúdii GLOW bol 60 rokov (rozsah: 21 až 83), 62 % bolo mužského pohlavia, 37 % bolo belochov, 63 % bolo Aziatov, 62 % bolo z Ázie a 38 % nebolo z Ázie. Pacienti mali východiskový stav výkonnosti ECOG 0 (43 %) alebo 1 (57 %). Pacienti mali priemernú povrchovú plochu tela 1,7 m2 (rozsah: 1,1 až 2,3). Medián času od diagnózy bol 44 dní (rozsah: 2 až 6 010), 37 % nádorov bolo difúzneho typu, 15 % bolo črevných, 84 % malo adenokarcinóm žalúdka, 16 % malo adenokarcinóm GEJ, 12 % malo lokálne pokročilé ochorenie a 88 % malo metastázujúce ochorenie.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS) podľa hodnotenia nezávislou kontrolnou komisiou (independent review committee, IRC) na základe kritérií RECIST v1.1. Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (overall survival, OS). Ďalšími sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli objektívna miera odpovede (objective response rate, ORR) a trvanie odpovede (duration of response, DOR) hodnotené IRC podľa kritérií RECIST v1.1.

V primárnej analýze (finálne PFS a priebežné OS) štúdia SPOTLIGHT preukázala štatisticky významný prínos v PFS (podľa hodnotenia IRC) a OS u pacientov, ktorí dostali zolbetuximab v kombinácii s mFOLFOX6 oproti pacientom, ktorí dostali placebo v kombinácii s liečbou mFOLFOX6. PFS HR bol 0,751 (95 % interval spoľahlivosti (CI, confidence interval): 0,598; 0,942; 1-stranná p-hodnota = 0,0066) a OS HR bol 0,750 (95 % CI: 0,601; 0,936; 1-stranná p-hodnota = 0,0053).

Aktualizovaná analýza PFS a finálna analýza OS pre štúdiu SPOTLIGHT je uvedená v tabuľke 5 a obrázky 1 – 2 zobrazujú Kaplanove-Meierove krivky.

V primárnej analýze (finálne PFS a priebežné OS) štúdia GLOW preukázala štatisticky významný prínos v PFS (podľa hodnotenia IRC) a OS u pacientov, ktorí dostali zolbetuximab v kombinácii s CAPOX oproti pacientom, ktorí dostali placebo v kombinácii s liečbou CAPOX. PFS HR bol 0,687 (95 % CI: 0,544; 0,866; 1-stranná p-hodnota = 0,0007) a OS HR bol 0,771 (95 % CS: 0,615; 0,965; 1-stranná p-hodnota = 0,0118).

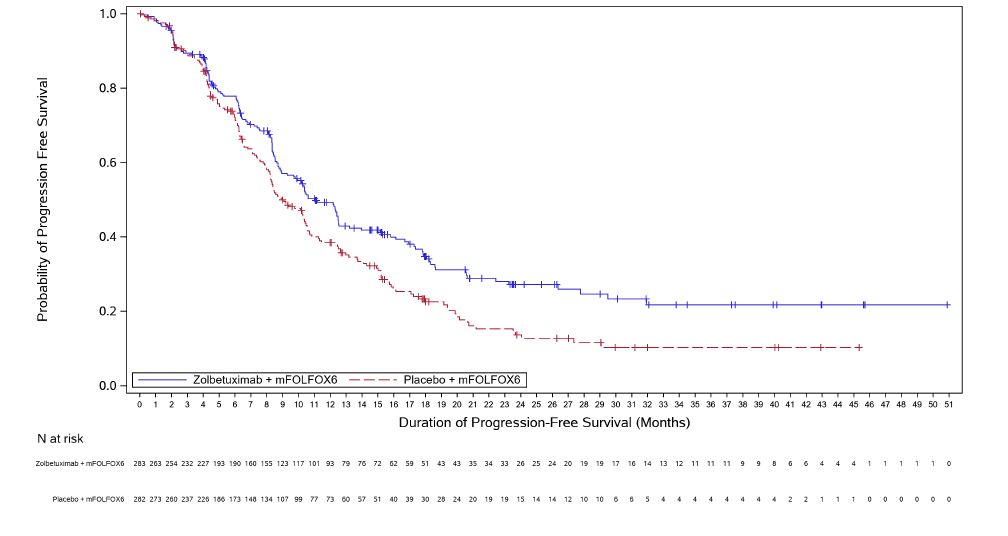
Aktualizovaná analýza PFS a finálna analýza OS pre štúdiu GLOW je uvedená v tabuľke 5 a obrázky 3 – 4 zobrazujú Kaplanove-Meierove krivky.

**Tabuľka 5. Výsledky účinnosti v štúdiách SPOTLIGHT a GLOW**

| **Cieľový ukazovateľ** | **SPOTLIGHTa** | | **GLOWb** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Zolbetuximab**  **s mFOLFOX6**  **n = 283** | **Placebo**  **s mFOLFOX6**  **n = 282** | **Zolbetuximab**  **s CAPOX**  **n = 254** | **Placebo**  **s**  **CAPOX**  **n = 253** |
| **Prežívanie bez progresie** | | | | |
| Počet (%) pacientov s udalosťami | 159 (56,2) | 187 (66,3) | 153 (60,2) | 182 (71,9) |
| Medián v mesiacoch  (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) |
| Pomer rizík (95 % CI)d, e | 0,734 (0,591; 0,910) | | 0,689 (0,552; 0,860) | |
| **Celkové prežívanie** | | | | |
| Počet (%) pacientov s udalosťami | 197 (69,6) | 217 (77,0) | 180 (70,9) | 207 (81,8) |
| Medián v mesiacoch  (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) |
| Pomer rizík (95 % CI)d, e | 0,784 (0,644; 0,954) | | 0,763 (0,622; 0,936) | |
| **Objektívna miera odpovede (ORR), trvanie odpovede (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) |
| Medián DOR v mesiacoch (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) |
| 1. Ukončenie zberu dát pre štúdiu SPOTLIGHT: 8. september 2023, medián času sledovania v ramene zolbetuximabu v kombinácii s mFOLFOX6 bol 18,0 mesiaca. 2. Ukončenie zberu dát pre štúdiu GLOW: 12. január 2024, medián času sledovania v ramene zolbetuximabu v kombinácii s CAPOX bol 20,6 mesiaca. 3. Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu. 4. Stratifikačnými faktormi boli oblasť, počet metastatických miest, predchádzajúca gastrektómia z technológie interaktívnej odpovede a ID štúdie (SPOTLIGHT/GLOW). 5. Na základe Coxovho proporčného modelu rizík s liečbou, oblasťou, počtom orgánov s metastatickými miestami, predchádzajúcou gastrektómiou ako vysvetľujúcimi premennými a ID štúdie (SPOTLIGHT/GLOW). 6. Na základe hodnotenia IRC a nepotvrdených odpovedí. | | | | |

Kombinovaná analýza účinnosti štúdií SPOTLIGHT a GLOW finálneho OS a aktualizovaného PFS viedla k mediánu PFS (podľa hodnotenia IRC) 9,2 mesiaca (95 % CI: 8,4; 10,4) pre zolbetuximab v kombinácii s mFOLFOX6/CAPOX oproti 8,2 mesiaca (95 % CI: 7,6; 8,4) pre placebo s mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,712, 95 % CI: 0,610; 0,831] a mediánu OS pre zolbetuximab v kombinácii s mFOLFOX6/CAPOX 16,4 mesiaca (95 % CI: 15,0; 17,9) oproti 13,7 mesiaca (95 % CI: 12,3; 15,3) pre placebo s mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,774, 95 % CI: 0,672; 0,892].

**Obrázok 1. Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie, SPOTLIGHT**

****

Placebo + mFOLFOX6

Placebo + mFOLFOX6

Trvanie prežívania bez progresie (mesiace)

Zolbetuximab + mFOLFOX6

Zolbetuximab + mFOLFOX6

N v riziku

1,0

0,8

0,6

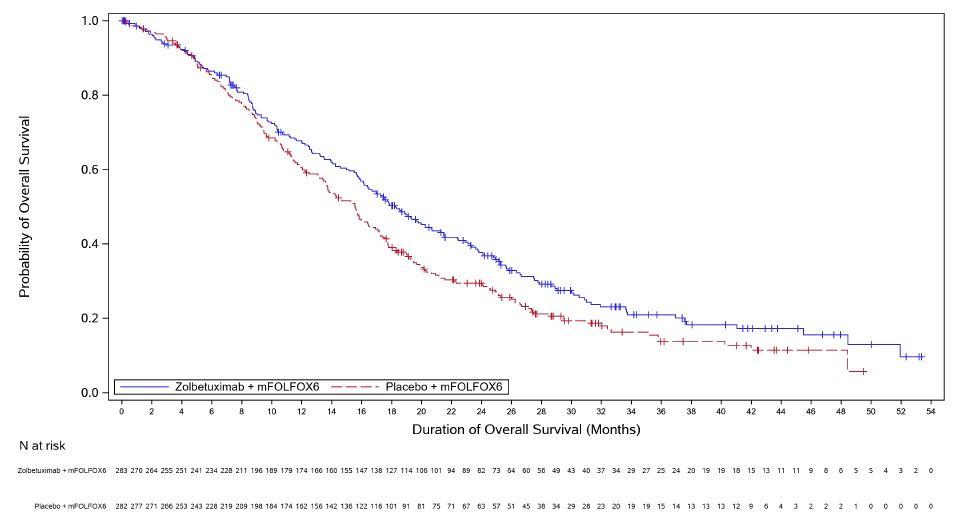
0,4

0,2

0,0

Pravdepodobnosť prežívania bez progresie

**Obrázok 2. Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania, SPOTLIGHT**

****

Placebo + mFOLFOX6

Pravdepodobnosť celkového prežívania

Trvanie celkového prežívania (mesiace)

N v riziku

Zolbetuximab + mFOLFOX6

Placebo + mFOLFOX6

Zolbetuximab + mFOLFOX6

1,0

0,8

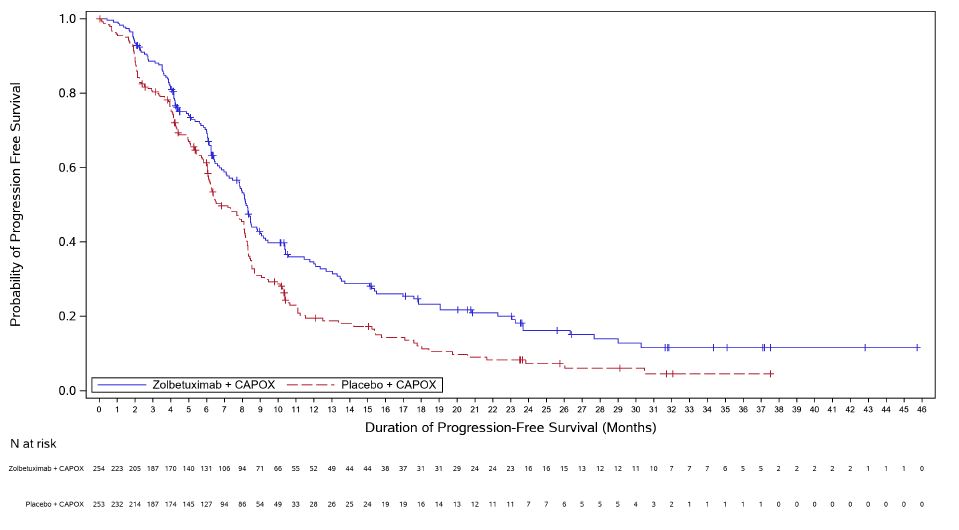
0,6

0,4

0,2

0,0

**Obrázok 3. Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie, GLOW**

****

Placebo + CAPOX

Zolbetuximab + CAPOX

Placebo + CAPOX

Zolbetuximab + CAPOX

1,0

0,8

0,6

0,4

0,2

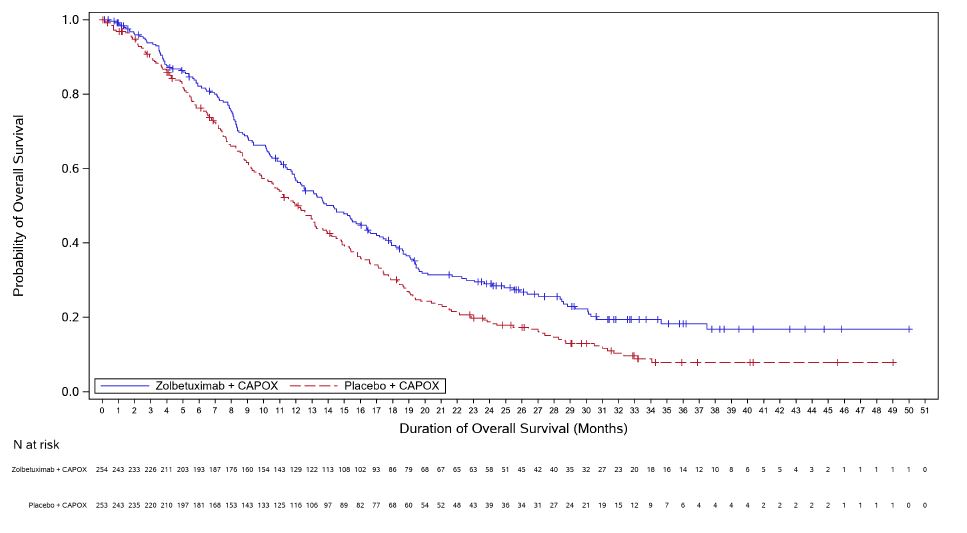
0,0

N v riziku

Trvanie prežívania bez progresie (mesiace)

Pravdepodobnosť prežívania bez progresie

**Obrázok 4. Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania, GLOW**

****

Pravdepodobnosť celkového prežívania

Placebo + CAPOX

Zolbetuximab + CAPOX

Placebo + CAPOX

Zolbetuximab + CAPOX

1,0

0,8

0,6

0,4

0,2

0,0

N v riziku

Trvanie celkového prežívania (mesiace)

Prieskumná analýza v podskupinách pre štúdie SPOTLIGHT a GLOW ukázala rozdiel PFS a OS pre belošských pacientov oproti aziatskym.

V štúdii SPOTLIGHT to u belošských pacientov viedlo k PFS (podľa hodnotenia IRC) s HR 0,872 [95 % CI: 0,653; 1,164] a OS HR 0,940 [95 % CI: 0,718; 1,231] pre zolbetuximab v kombinácii s mFOLFOX6 oproti placebu s mFOLFOX6. U aziatskych pacientov to viedlo k PFS (podľa hodnotenia IRC) s HR 0,526 [95 % CI: 0,354; 0,781] a OS HR 0,636 [95 % CI: 0,450; 0,899] pre zolbetuximab v kombinácii s mFOLFOX6 oproti placebu s mFOLFOX6. V štúdii GLOW to u belošských pacientov viedlo k PFS (podľa hodnotenia IRC) s HR 0,891 [95 % CI: 0,622; 1,276] a OS HR 0,805 [95 % CI: 0,579; 1,120] pre zolbetuximab v kombinácii s CAPOX oproti placebu s CAPOX. U aziatskych pacientov to viedlo k PFS (podľa hodnotenia IRC) s HR 0,616 [95 % CI: 0,467; 0,813] a OS HR 0,710 [95 % CI: 0,549; 0,917] pre zolbetuximab v kombinácii s CAPOX oproti placebu s CAPOX.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so zolbetuximabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre adenokarcinóm žalúdka alebo GEJ (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po intravenóznom podaní vykazoval zolbetuximab pri dávkach v rozsahu 33 mg/m2 až 1 000 mg/m2 farmakokinetiku priamo úmernú dávke. Pri podávaní 800/600 mg/m2 každé 3 týždne bol ustálený stav na základe populačnej farmakokinetickej analýzy dosiahnutý do 24 týždňov s priemerom (SD) Cmax 453 (82) µg/ml a AUCtau 4 125 (1 169) deň•µg/ml. Pri podávaní v dávke 800/400 mg/m2 každé 2 týždne sa očakáva dosiahnutie rovnovážneho stavu na základe populačnej farmakokinetickej analýzy do 22 týždňov s priemerom (SD) Cmax a AUCtau pri 359 (68) µg/ml a 2 758 (779) deň•µg/ml.

Distribúcia

Odhad priemerného distribučného objemu v ustálenom stave zolbetuximabu bol 5,5 l.

Biotransformácia

Očakáva sa, že zolbetuximab bude katabolizovaný na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminácia

Klírens (CL) zolbetuximabu sa v čase znižoval s maximálnym znížením od východiskových hodnôt o 57,6 %, čo viedlo k populačnému priemernému klírensu v ustálenom stave (CLss) 0,0117 l/h. Polčas rozpadu zolbetuximabu bol počas liečby v rozsahu od 7,6 do 15,2 dňa.

Osobitné populácie

*Starší pacienti*

Analýza populačnej farmakokinetiky naznačuje, že vek [rozsah: 22 až 83 rokov, 32,2 % (230/714) malo > 65 rokov, 5,0 % (36/714) malo > 75 rokov] nemal klinicky významný vplyv na farmakokinetiku zolbetuximabu.

*Rasa a pohlavie*

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy neboli identifikované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike zolbetuximabu na základe pohlavia [62,3 % mužské pohlavie, 37,7 % ženské pohlavie] alebo rasy [50,1 % belosi, 42,2 % Aziati, 4,2 % chýbajúci údaj, 2,7 % iná a 0,8 % černosi].

*Porucha funkcie obličiek*

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy využívajúcej údaje z klinických štúdií u pacientov s adenokarcinómom žalúdka alebo GEJ neboli identifikované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike zolbetuximabu u pacientov s miernou (CrCL ≥ 60 až < 90 ml/min, n = 298) až stredne závažnou (CrCL ≥ 30 až <60 ml/min, n = 109) poruchou funkcie obličiek na základe odhadu CrCL podľa Cockcroftovho-Gaultovho vzorca. Zolbetuximab bol hodnotený len u obmedzeného počtu pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCL ≥ 15 až < 30 ml/min, n = 1). Účinok závažnej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku zolbetuximabu nie je známy.

*Porucha funkcie pečene*

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy využívajúcej údaje z klinických štúdií u pacientov s adenokarcinómom žalúdka alebo GEJ neboli identifikované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike zolbetuximabu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene na základe meraní TB a AST (TB ≤ ULN a AST > ULN alebo TB > 1 až 1,5 × ULN a akákoľvek hodnota AST, n = 108). Zolbetuximab bol hodnotený iba u obmedzeného počtu pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (TB > 1,5 až 3 × ULN a akákoľvek hodnota AST, n = 4) a nebol hodnotený u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (TB > 3 až 10 × ULN a akákoľvek hodnota AST). Účinok stredne závažnej alebo závažnej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku zolbetuximabu nie je známy.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Nevykonali sa žiadne štúdie na zvieratách na hodnotenie karcinogenity a mutagenicity.

U myší, ktorým bol podávaný zolbetuximab po dobu 13 týždňov pri systémových expozíciách až do 7,0-násobku expozície u ľudí pri odporúčanej dávke 600 mg/m2 (na základe AUC), alebo makakov, ktorým bol podávaný zolbetuximab po dobu 4 týždňov pri systémových expozíciách až do 6,1-násobku expozície u ľudí pri odporúčanej dávke 600 mg/m2 (na základe AUC), sa nepozorovala toxicita ani iné nežiaduce účinky na kardiovaskulárny, dýchací ani centrálny nervový systém, ktoré by súviseli so zolbetuximabom.

V štúdii toxicity embryo-fetálneho vývoja, kde bol zolbetuximab podávaný gravidným myšiam počas obdobia organogenézy pri systémových expozíciách do približne 6,2-násobku expozície u ľudí pri odporúčanej dávke 600 mg/m2 (na základe AUC), zolbetuximab prechádzal cez placentárnu bariéru. Výsledná koncentrácia zolbetuximabu v sére plodu v 18. gestačný deň bola vyššia ako v sére matky v 16. gestačný deň. Zolbetuximab neviedol k žiadnym externým ani viscerálnym abnormalitám plodu (malformácie alebo variácie).

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

arginín

kyselina fosforečná (E338)

sacharóza

polysorbát 80 (E433)

**6.2 Inkompatibility**

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

**6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky.

Rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke

Rekonštituované injekčné liekovky sa môžu uchovávať pri izbovej teplote (≤ 25 °C) po dobu až 6 hodín. Neuchovávajte ich v mrazničke ani ich nevystavujte priamemu slnečnému žiareniu. Nepoužité injekčné liekovky s rekonštituovaným roztokom po odporúčanom čase uchovávania zlikvidujte.

Zriedený roztok v infúznom vaku

Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený roztok vo vaku podávať ihneď. Ak sa nepodáva okamžite, pripravený infúzny vak sa má uchovávať:

* V chladničke (2 °C až 8 °C) po dobu nie dlhšiu ako 24 hodín vrátane času potrebného na infúziu od konca prípravy infúzneho vaku. Neuchovávajte v mrazničke.
* Pri izbovej teplote (≤ 25 °C) nie dlhšie ako 8 hodín vrátane času potrebného na infúziu od vybratia pripraveného infúzneho vaku z chladničky.

Nevystavujte priamemu slnečnému žiareniu. Nepoužité pripravené infúzne vaky po odporúčanom čase skladovania zlikvidujte.

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Vyloy 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok v injekčnej liekovke

20 ml sklenená injekčná liekovka typu I s európskou spätnou záklopkou, sivou brómbutylovou gumovou zátkou s etyléntetrafluóretylénovým filmom a hliníkovým tesnením so zeleným uzáverom.

Vyloy 300 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok v injekčnej liekovke

50 ml sklenená injekčná liekovka typu I s európskou spätnou záklopkou, sivou brómbutylovou gumovou zátkou s etyléntetrafluóretylénovým filmom a hliníkovým tesnením so zeleným uzáverom.

Veľkosti balenia 100 mg: jedna škatuľa obsahujúca 1 alebo 3 injekčné liekovky.

Veľkosť balenia 300 mg: jedna škatuľa obsahujúca 1 liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Pokyny na prípravu a podávanie

*Rekonštitúcia v jednodávkovej injekčnej liekovke*

* Postupujte podľa pokynov na správnu manipuláciu a likvidáciu liekov proti rakovine.
* Na rekonštitúciu a prípravu roztokov použite vhodnú aseptickú techniku.
* Vypočítajte odporúčanú dávku na základe plochy povrchu tela pacienta, aby ste stanovili počet potrebných injekčných liekoviek.
* Každú injekčnú liekovku rekonštituujte nasledovne. Ak je to možné, nasmerujte prúd sterilnej vody na injekcie na steny injekčnej liekovky, a nie priamo na lyofilizovaný prášok:
  1. 100 mg liekovka: pomaly pridajte 5 ml sterilnej vody na injekcie pre výslednú koncentráciu 20 mg/ml zolbetuximabu.
  2. 300 mg liekovka: pomaly pridajte 15 ml sterilnej vody na injekcie pre výslednú koncentráciu 20 mg/ml zolbetuximabu.
* Pomalým krúživým pohybom premiešajte každú injekčnú liekovku, kým sa obsah úplne nerozpustí. Rekonštituované injekčné liekovky nechajte ustáliť. Vizuálne skontrolujte, či sa v roztoku nenachádzajú bubliny. Injekčnou liekovkou netraste.
* Vizuálne skontrolujte, či sa v roztoku nenachádzajú čiastočky a či nedošlo k zmene sfarbenia. Rekonštituovaný roztok musí byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý a bez viditeľných čiastočiek. Zlikvidujte všetky injekčné liekovky, v ktorých sú viditeľné čiastočky alebo v ktorých došlo k zmene sfarbenia.
* Na základe vypočítaného množstva dávky sa musí rekonštituovaný roztok z injekčnej liekovky (liekoviek) okamžite pridať do infúzneho vaku. Tento liek neobsahuje konzervačnú látku. Ak sa nepoužije okamžite, pre informácie o uchovávaní rekonštituovaných injekčných liekoviek pozri časť 6.3.

*Zriedenie v infúznom vaku*

* Odoberte vypočítané množstvo dávky rekonštituovaného roztoku z injekčnej liekovky (liekoviek) a preneste ho do infúzneho vaku.
* Zrieďte pomocou infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Veľkosť infúzneho vaku musí umožniť vstreknutie dostatočného množstva rozpúšťadla na dosiahnutie konečnej koncentrácie 2 mg/ml zolbetuximabu.

Zriedený dávkovací roztok zolbetuximabu je kompatibilný s intravenóznymi infúznymi vakmi zloženými z polyetylénu (PE), polypropylénu (PP), polyvinylchloridu (PVC) so zmäkčovadlom [di‑(2‑etylhexyl)ftalát (DEHP) alebo trioktyltrimelitát (TOTM)], etylén-propylénového kopolyméru, etylén-vinylacetátového (EVA) kopolyméru, PP a styrén-etylén-butylén-styrénového kopolyméru alebo skla (fľaša na použitie pri podávaní) a infúznymi hadičkami zloženými z PE, polyuretánu (PU), PVC so zmäkčovadlom [DEHP, TOTM alebo di(2-etylhexyl)tereftalát], polybutadiénu (PB) alebo elastomérom modifikovaného PP s in-line filtračnými membránami (veľkosť póru 0,2 μm) zloženými z polyétersulfónu (PES) alebo polysulfónu.

* Zriedený roztok premiešajte jemným obracaním. Vak nepretrepávajte.
* Pred použitím vizuálne skontrolujte infúzny vak, či sa v ňom nenachádzajú čiastočky. Zriedený roztok nemá obsahovať viditeľné čiastočky. Nepoužívajte infúzny vak, ak sa v ňom nachádzajú čiastočky.
* Nepoužitý roztok, ktorý zostane v jednodávkovej injekčnej liekovke, zlikvidujte.

*Podávanie*

* Nepodávajte ďalšie lieky rovnakou infúznou linkou.
* Infúziu podajte ihneď intravenóznou linkou v trvaní minimálne 2 hodín. Nepodávajte ako intravenózny push alebo bolus.

Pri uzatvorenom systéme prenosového zariadenia zloženého z PP, PE, nehrdzavejúcej ocele, silikónu (guma/ropa/živica), polyizoprénu, PVC alebo so zmäkčovadlom [TOTM], akrylonitril‑butadién-styrénového (ABS) kopolyméru, metylmetakrylát-ABS kopolyméru, termoplastického elastoméru, polytetrafluóretylénu, polykarbonátu, PES, akrylového kopolyméru, polybutyléntereftalátu, PB alebo EVA kopolyméru neboli pozorované žiadne inkompatibility.

Pri centrálnom porte zloženom zo silikónovej gumy, titánovej zliatiny alebo PVC so zmäkčovadlom [TOTM] neboli pozorované žiadne inkompatibility.

* Počas podávania sa odporúča použiť in-line filtre (veľkosť pórov 0,2 μm s materiálmi uvedenými vyššie).
* Ak sa nepodáva okamžite, pre informácie o uchovávaní pripraveného infúzneho vaku pozri časť 6.3.

*Likvidácia*

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holandsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

EU/1/24/1856/003

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19. septembra 2024

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**PRÍLOHA II**

**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (výrobcovia) zodpovedný (zodpovední) za uvoľnenie šarže**

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Patheon Biologics LLC

4766 LaGuardia Drive,

Saint Louis, Missouri (MO) 63134-3116

Spojené štáty americké

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Astellas Ireland Co. Limited

Killorglin Co. Kerry

V93 FC86

Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

* **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

* **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

* na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
* vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**vonkajšia škatuľa**

**1. NÁZOV LIEKU**

Vyloy 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok.

zolbetuximab

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 100 mg zolbetuximabu.

Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 20 mg zolbetuximabu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje arginín, kyselinu fosforečnú (E338), sacharózu a polysorbát 80 (E433).

Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

3 injekčné liekovky

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

Nepretrepávajte.

Len na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MAlom VNÚTORNOM OBALE**

**OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Vyloy 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok.

zolbetuximab

**2. LIEČIVO**

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg zolbetuximabu.

Po rekonštitúcii každý ml obsahuje 20 mg zolbetuximabu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje arginín, E338, sacharózu a E433.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

Nepretrepávajte.

Len na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**vonkajšia škatuľa**

**1. NÁZOV LIEKU**

Vyloy 300 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok.

zolbetuximab

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 300 mg zolbetuximabu.

Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 20 mg zolbetuximabu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje arginín, kyselinu fosforečnú (E338), sacharózu a polysorbát 80 (E433).

Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

Nepretrepávajte.

Len na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/24/1856/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITie**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MAlom VNÚTORNOM OBALE**

**OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Vyloy 300 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok.

zolbetuximab

**2. LIEČIVO**

Každá injekčná liekovka obsahuje 300 mg zolbetuximabu.

Po rekonštitúcii každý ml obsahuje 20 mg zolbetuximabu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje arginín, E338, sacharózu a E433.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

Nepretrepávajte.

Len na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/24/1856/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITie**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

**Písomná informácia pre používateľa**

**Vyloy 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok   
Vyloy 300 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok**

zolbetuximab

Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

* Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
* Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
* Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Vyloy a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Vyloy

3. Ako sa Vyloy podáva

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Vyloy

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Vyloy a na čo sa používa**

Vyloy obsahuje liečivo zolbetuximab, čo je monoklonálna protilátka, ktorá dokáže rozpoznať určité rakovinové bunky a naviazať sa na ne. Tým, že sa liek naviaže na tieto rakovinové bunky spôsobí, že ich imunitný systém napadne a zabije.

Tento liek sa používa na liečbu dospelých s rakovinou žalúdka (gastrickou) alebo gastro-ezofageálneho spojenia. Gastro-ezofageálne spojenie je miesto, kde sa pažerák stretáva so žalúdkom.

Tento liek sa podáva pacientom, ktorých nádory sú pozitívne na proteín *Claudin18.2 (CLDN18.2)* (to znamená, že proteín je tvorený týmito bunkami) a negatívne na „receptor ľudského epidermálneho rastového faktora 2 (HER2)” (to znamená, že sa tvorí len malé množstvo proteínu alebo sa netvorí vôbec). Podáva sa pacientom, ktorých rakovina žalúdka alebo gastro-ezofageálneho spojenia nemôže byť odstránená chirurgicky alebo sa rozšírila do ďalších častí tela.

Tento liek sa podáva v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi, ktoré obsahujú fluoropyrimidín a/alebo platinu. Je dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie pre používateľa týchto iných liekov. Ak máte akékoľvek otázky o týchto liekoch, obráťte sa na svojho lekára.

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Vyloy**

**Vyloy nesmiete dostať**

* ak ste alergický na zolbetuximab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako vám bude podaný tento liek, obráťte sa na svojho lekára, pretože môže spôsobiť:

* **Alergické reakcie (reakcie z precitlivenosti) vrátane anafylaxie.** Závažné alergické reakcie môžu nastať v priebehu infúzie alebo po nej. Ak máte akýkoľvek z nasledujúcich príznakov závažnej alergickej reakcie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo vyhľadajte lekársku pomoc:
  + svrbiace, opuchnuté, ružové alebo červené oblasti kože (žihľavka),
  + kašeľ, ktorý neustupuje,
  + problémy s dýchaním, ako napríklad sipot, alebo
  + stiahnuté hrdlo/zmena hlasu.
* **Reakcie súvisiace s infúziou.** Závažné reakcie súvisiace s infúziou (kvapkaním) môžu nastať v priebehu infúzie alebo po nej. Ak máte akýkoľvek z nasledujúcich príznakov reakcie súvisiacej s infúziou, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo vyhľadajte lekársku pomoc:
  + nevoľnosť (pocit na vracanie),
  + vracanie,
  + bolesť brucha,
  + zvýšená tvorba slín (hypersekrécia slín),
  + horúčka,
  + nepríjemný pocit na hrudníku,
  + zimnica alebo trasenie,
  + bolesť chrbta,
  + kašeľ alebo
  + vysoký krvný tlak (hypertenzia).
* **Nevoľnosť a vracanie.** Predtým, ako vám začnú podávať infúziu, povedzte svojmu lekárovi, ak pociťujete nevoľnosť. Nevoľnosť a vracanie sú počas liečby veľmi časté a niekedy môžu byť závažné. Váš lekár vám môže podať ďalší liek pred každou infúziou, aby vám uľavil od nevoľnosti a vracania.

**Okamžite povedzte svojmu lekárovi,** ak sa u vás objavia ktorékoľvek z nasledujúcich prejavov alebo príznakov alebo sa zhoršia. Váš lekár môže:

* podať vám ďalšie lieky na zmiernenie vašich príznakov alebo prevenciu komplikácií,
* znížiť rýchlosť vašej infúzie alebo
* zastaviť vašu liečbu na určitý čas alebo úplne.

**Deti a dospievajúci**

Liek Vyloy sa nepoužíva u detí a dospievajúcich, pretože sa neskúmal na liečbu rakoviny žalúdka alebo gastroezofageálneho spojenia v tejto vekovej skupine.

**Iné lieky a Vyloy**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov bez lekárskeho predpisu, povedzte to svojmu lekárovi.

**Tehotenstvo**

Vyloy sa nemá používať počas tehotenstva pokiaľ to váš lekár vyslovene neodporučí. Nie je známe, či tento liek poškodí vaše nenarodené dieťa. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

**Dojčenie**

Dojčenie sa počas liečby liekom Vyloy neodporúča. Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte alebo ak plánujete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Je nepravdepodobné, že by Vyloy mohol ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**Vyloy obsahuje** **polysorbát 80**

Tento liek obsahuje 1,05 mg polysorbátu 80 v každej 100 mg dávke a 3,15 mg polysorbátu 80 v každej 300 mg dávke lieku Vyloy. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

**Infúzia lieku Vyloy obsahuje sodík**

Tento liek neobsahuje sodík, ale na zriedenie tohto lieku pred infúziou sa používa soľný roztok. Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak máte diétu s nízkym obsahom soli.

**3. Ako sa Vyloy podáva**

Vyloy dostanete v nemocnici alebo na klinike pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou rakoviny. Tento liek sa vám bude podávať vo forme intravenóznej infúzie (kvapkaním) do žily v trvaní minimálne 2 hodín.

**Koľko lieku Vyloy dostanete**

Váš lekár rozhodne, koľko lieku dostanete. Tento liek budete zvyčajne dostávať každé 2 alebo 3 týždne na základe ďalších protirakovinových liekov zvolených vaším lekárom. Váš lekár rozhodne, koľko liečebných cyklov budete potrebovať.

**Ak vynecháte dávku lieku Vyloy**

Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku tohto lieku. Ak vynecháte návštevu, čo najskôr zavolajte svojmu lekárovi a naplánujte si novú návštevu.

**Ak ukončíte liečbu liekom Vyloy**

**Neukončujte** liečbu týmto liekom bez konzultácie s lekárom. Ukončenie liečby môže zastaviť účinok tohto lieku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Niektoré možné vedľajšie účinky môžu byť závažné:**

* **Reakcie z precitlivenosti (alergické) (vrátane precitlivenosti a anafylaktickej reakcie) – časté** (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí).Ak máte akýkoľvek z nasledujúcich príznakov závažnej alergickej reakcie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo vyhľadajte lekársku pomoc: svrbiace, opuchnuté, ružové alebo červené oblasti kože (žihľavka), kašeľ, ktorý neustupuje, problémy s dýchaním, ako napríklad sipot, alebo stiahnuté hrdlo/zmena hlasu.
* **Reakcia súvisiaca s infúziou – časté** (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí). Ak máte akýkoľvek z nasledujúcich príznakov reakcie súvisiacej s infúziou, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo vyhľadajte lekársku pomoc: nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, zvýšená tvorba slín (hypersekrécia slín), horúčka, nepríjemný pocit na hrudníku, zimnica alebo trasenie, bolesť chrbta, kašeľ alebo vysoký krvný tlak (hypertenzia).
* **Nevoľnosť a vracanie – veľmi časté** (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí).Ak tieto príznaky neustúpia alebo sa zhoršia, povedzte to svojmu lekárovi.

**Iné možné vedľajšie účinky:**

Ak sa tieto vedľajšie účinky stanú závažnými, povedzte to svojmu lekárovi.

**Veľmi časté** (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

* znížená chuť do jedla,
* nízky počet bielych krviniek,
* nízke hladiny albumínu v krvi (hypoalbuminémia),
* opuch dolnej časti nôh alebo rúk (periférny edém),
* úbytok hmotnosti,
* horúčka (pyrexia)

**Časté** (môže postihnúť až 1 z 10 ľudí):

* porucha trávenia (dyspepsia),
* zvýšená tvorba slín (hypersekrécia slín),
* zvýšený krvný tlak (hypertenzia),
* zimnica

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Ftemplate-form%2Fqrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx&wdOrigin=BROWSELINK). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Vyloy**

Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra zodpovedá za správne uchovávanie tohto lieku a likvidáciu akéhokoľvek nepoužitého lieku. Nasledujúca informácia je určená pre zdravotníckych pracovníkov.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a označení injekčnej liekovky po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 ºC – 8 ºC). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužitú časť jednorazovej injekčnej liekovky neuchovávajte na opätovné použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Vyloy obsahuje**

* Liečivo je zolbetuximab.
* Jedna injekčná liekovka 100 mg prášku na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 100 mg zolbetuximabu.
* Jedna injekčná liekovka 300 mg prášku na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 300 mg zolbetuximabu.
* Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 20 mg zolbetuximabu.
* Ďalšie zložky sú arginín, kyselina fosforečná (E338), sacharóza a polysorbát 80 (E433) (pozri časť 2 „Vyloy obsahuje polysorbát 80“).

**Ako vyzerá Vyloy a obsah balenia**

Vyloy prášok na koncentrát na infúzny roztok je biely až sivobiely lyofilizovaný prášok.

Vyloy sa dodáva v škatuli, ktorá obsahuje 1 alebo 3 injekčné liekovky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holandsko

**Výrobca**

Astellas Ireland Co. Limited

Killorglin

Co Kerry

V93 FC86

Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

|  |  |
| --- | --- |
| **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  Teл.: +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 | **România**  S.C.Astellas Pharma SRL  Tel: +40 (0)21 361 04 95 |
| **Ireland**  Astellas Pharma Co., Ltd.  Tel: +353 (0)1 4671555 | **Slovenija**  Astellas Pharma d.o.o.  Tel: +386 14011400 |
| **Ísland**  Vistor hf  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Astellas Pharma s.r.o.  Tel: +421 2 4444 2157 |
| **Italia**  Astellas Pharma S.p.A.  Tel: +39 (0)2 921381 | **Suomi/Finland**  Astellas Pharma  Puh/Tel: +358 (0)9 85606000 |
| **Κύπρος**  Ελλάδα  Astellas Pharmaceuticals AEBE  Τηλ: +30 210 8189900 | **Sverige**  Astellas Pharma AB  Tel: +46 (0)40‑650 15 00 |
| **Latvija**  Astellas Pharma d.o.o.  Tel: +371 67 619365 |  |

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v  MM/RRRR**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

**Sledovateľnosť**

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

**Pokyny na prípravu a podávanie**

Rekonštitúcia v jednodávkovej injekčnej liekovke

* Postupujte podľa pokynov na správnu manipuláciu a likvidáciu liekov proti rakovine.
* Na rekonštitúciu a prípravu roztokov použite vhodnú aseptickú techniku.
* Vypočítajte odporúčanú dávku na základe plochy povrchu tela pacienta, aby ste stanovili počet potrebných injekčných liekoviek.
* Každú injekčnú liekovku rekonštituujte nasledovne. Ak je to možné, nasmerujte prúd sterilnej vody na injekcie na steny injekčnej liekovky, a nie priamo na lyofilizovaný prášok:
  1. 100 mg liekovka: pomaly pridajte 5 ml sterilnej vody na injekcie pre výslednú koncentráciu 20 mg/ml zolbetuximabu.
  2. 300 mg liekovka: pomaly pridajte 15 ml sterilnej vody na injekcie pre výslednú koncentráciu 20 mg/ml zolbetuximabu.
* Pomalým krúživým pohybom premiešajte každú injekčnú liekovku, kým sa obsah úplne nerozpustí. Rekonštituované injekčné liekovky nechajte ustáliť. Vizuálne skontrolujte, či sa v roztoku nenachádzajú bubliny. Injekčnou liekovkou (liekovkami) netraste.
* Vizuálne skontrolujte, či sa v roztoku nenachádzajú čiastočky a či nedošlo k zmene sfarbenia. Rekonštituovaný roztok musí byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý a bez viditeľných čiastočiek. Zlikvidujte všetky injekčné liekovky, v ktorých sú viditeľné čiastočky alebo v ktorých došlo k zmene sfarbenia.
* Na základe vypočítaného množstva dávky sa musí rekonštituovaný roztok z injekčnej liekovky (liekoviek) okamžite pridať do infúzneho vaku. Tento liek neobsahuje konzervačnú látku.

Zriedenie v infúznom vaku

* Odoberte vypočítané množstvo dávky rekonštituovaného roztoku z injekčnej liekovky (liekoviek) a preneste ho do infúzneho vaku.
* Zrieďte pomocou infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Veľkosť infúzneho vaku musí umožniť vstreknutie dostatočného množstva rozpúšťadla na dosiahnutie konečnej koncentrácie 2 mg/ml zolbetuximabu.

Zriedený dávkovací roztok zolbetuximabu je kompatibilný s intravenóznymi infúznymi vakmi zloženými z polyetylénu (PE), polypropylénu (PP), polyvinylchloridu (PVC) so zmäkčovadlom [di‑(2‑etylhexyl)ftalát (DEHP) alebo trioktyltrimelitát (TOTM)], etylén-propylénového kopolyméru, etylén-vinylacetátového (EVA) kopolyméru, PP a styrén-etylén-butylén-styrénového kopolyméru alebo skla (fľaša na použitie pri podávaní) a infúznymi hadičkami zloženými z PE, polyuretánu (PU), PVC so zmäkčovadlom [DEHP, TOTM alebo di(2-etylhexyl)tereftalát], polybutadiénu (PB) alebo elastomérom modifikovaného PP s in-line filtračnými membránami (veľkosť póru 0,2 μm) zloženými z polyétersulfónu (PES) alebo polysulfónu.

* Zriedený roztok premiešajte jemným obracaním. Vak nepretrepávajte.
* Pred použitím vizuálne skontrolujte infúzny vak, či sa v ňom nenachádzajú čiastočky. Zriedený roztok nemá obsahovať viditeľné čiastočky. Nepoužívajte infúzny vak, ak sa v ňom nachádzajú čiastočky.
* Nepoužitý roztok, ktorý zostane v jednodávkovej injekčnej liekovke, zlikvidujte.

Podávanie

* Nepodávajte ďalšie lieky rovnakou infúznou linkou.
* Infúziu podajte ihneď intravenóznou linkou v trvaní minimálne 2 hodín. Nepodávajte ako intravenózny push alebo bolus.

Pri uzatvorenom systéme prenosového zariadenia zloženého z PP, PE, nehrdzavejúcej ocele, silikónu (guma/ropa/živica), polyizoprénu, PVC alebo so zmäkčovadlom [TOTM], akrylonitril‑butadién-styrénového (ABS) kopolyméru, metylmetakrylát-ABS kopolyméru, termoplastického elastoméru, polytetrafluóretylénu, polykarbonátu, PES, akrylového kopolyméru, polybutyléntereftalátu, PB alebo EVA kopolyméru neboli pozorované žiadne inkompatibility.

Pri centrálnom porte zloženom zo silikónovej gumy, titánovej zliatiny alebo PVC so zmäkčovadlom [TOTM] neboli pozorované žiadne inkompatibility.

* Počas podávania sa odporúča použiť in-line filtre (veľkosť pórov 0,2 μm s materiálmi uvedenými vyššie).

Likvidácia

Vyloy je len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.