

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. deň ^a 800 mg/m ² intravenózne Zolbetuximab podávajúte v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny (pozri časť 5.1). ^b	Začínajúc 3 týždne po jednorazovej nasycovacej dávke 600 mg/m ² intravenózne každé 3 týždne alebo Začínajúc 2 týždne po jednorazovej nasycovacej dávke 400 mg/m ² intravenózne každé 2 týždne Zolbetuximab podávajúte v kombinácii s chemoterapiou s obsahom fluoropyrimidínu a platiny (pozri časť 5.1). ^b	Do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

- Trvanie cyklu zolbetuximabu je stanovené na základe príslušnej základnej chemoterapie (pozri časť 5.1).
- 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	Závažnosť ^a	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 $\leq$ stupňa 1, potom ju obnovte pri zníženej rýchlosti infúzie ^b 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 $\leq$ stupňa 1, potom ju obnovte pri zníženej rýchlosti infúzie ^b pre zvyšok infúzie. Pri ďalšej infúzii podajte premedikáciu antihistaminikami a podajte podľa rýchlostí infúzií v tabuľke 3.
Nevôľnosť	stupeň 2 alebo 3	Prerušte infúziu do $\leq$ stupňa 1, potom ju obnovte pri zníženej rýchlosti infúzie ^b 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 $\leq$ stupňa 1, potom ju obnovte pri zníženej rýchlosti infúzie ^b pre zvyšok infúzie. Pri ďalšej infúzii podajte podľa rýchlostí infúzií v tabuľke 3.

- 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.
- 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] $\leq$ horný limit normálu [upper limit normal, ULN] a aspartátaminotransferázy [AST] $>$ ULN alebo TB $>$ 1 až $1,5 \times$ 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 $3 \times$ ULN a akoukoľvek hladinou AST) alebo závažnou (TB $>$ 3 až $10 \times$ 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 ($\leq 25^\circ\text{C}$ 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 infúzie ^b
Jedna nasycovacia dávka (1. cyklus, 1. deň) ^a	800 mg/m ²	75 mg/m ² /h	150 – 300 mg/m ² /h
Udržiavacie dávky	600 mg/m ² každé 3 týždne	75 mg/m ² /h	150 – 300 mg/m ² /h
	alebo 400 mg/m ² každé 2 týždne	alebo 50 mg/m ² /h	alebo 100 – 200 mg/m ² /h

- Trvanie cyklu zolbetuximabu je stanovené na základe príslušného chemoterapeutického základu (pozri časť 5.1).
- 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 precitlivosť 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 ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ 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	Precitlivosť 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	Časté
	Zimnica	
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 precitlivosti

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**.

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). Výskyt neutralizujúcich protilátok bol 3,3 % (16 zo všetkých 485 pacientov). Kvôli nízkemu výskytu ADA je účinok týchto protilátok na farmakokinetiku, bezpečnosť a/alebo účinnosť zolbetuximabu neistý.

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 štúdií SPOTLIGHT, n = 254 v štúdií GLOW) alebo placebo v kombinácii s chemoterapiou (n = 282 v štúdií SPOTLIGHT, n = 253 v štúdií 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 štúdií 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 štúdiu 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 štúdiu 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 štúdiu 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.

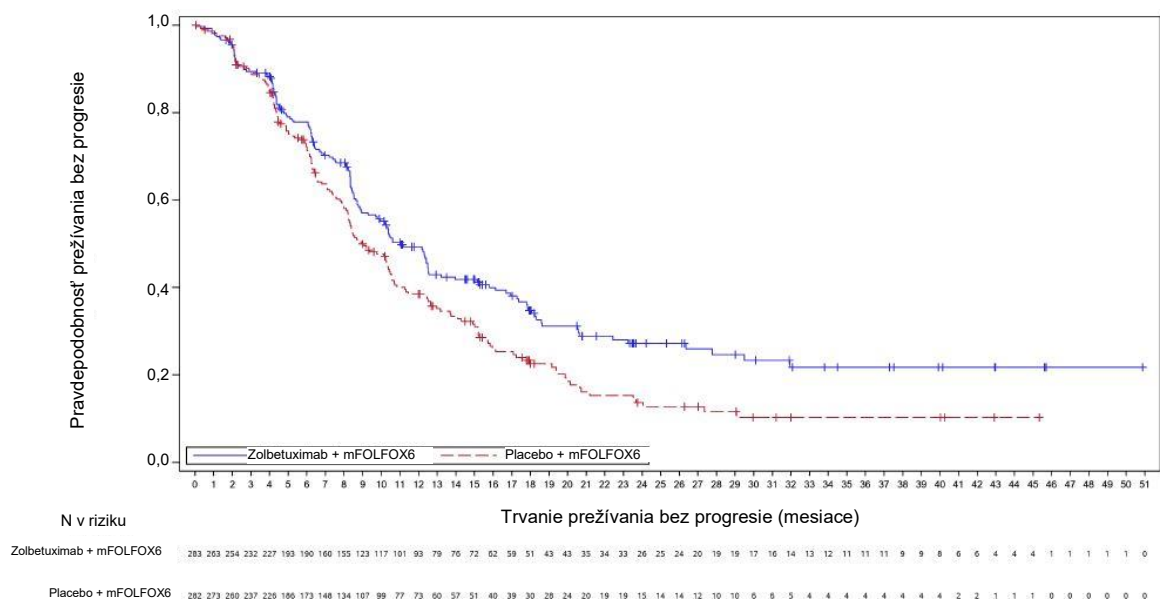
Tabuľka 5. Výsledky účinnosti v štúdiách SPOTLIGHT a GLOW

Cieľový ukazovateľ	SPOTLIGHT ^a		GLOW ^b	
	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)

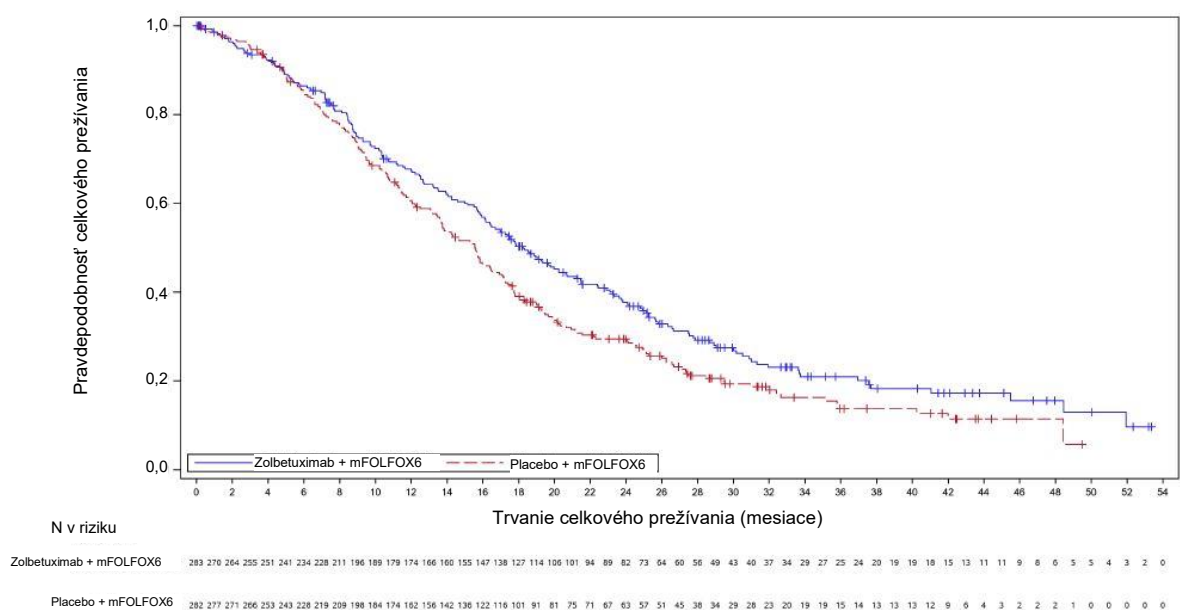
- a. Ukončenie zberu dát pre štúdiu SPOTLIGHT: 8. september 2023, medián času sledovania v ramene zolbetuximabu v kombinácii s mFOLFOX6 bol 18,0 mesiaca.
- b. Ukončenie zberu dát pre štúdiu GLOW: 12. január 2024, medián času sledovania v ramene zolbetuximabu v kombinácii s CAPOX bol 20,6 mesiaca.
- c. Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu.
- d. Stratifikačnými faktormi boli oblasť, počet metastatických miest, predchádzajúca gastrektómia z technológie interaktívnej odpovede a ID štúdie (SPOTLIGHT/GLOW).
- e. Na základe Coxovho proporčného modelu rizík s liečbou, oblasťou, počtom orgánov s metastatickými miestami, predchádzajúcou gastrektómiou ako vysvetľujúcimi premennými a ID štúdie (SPOTLIGHT/GLOW).
- f. 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].

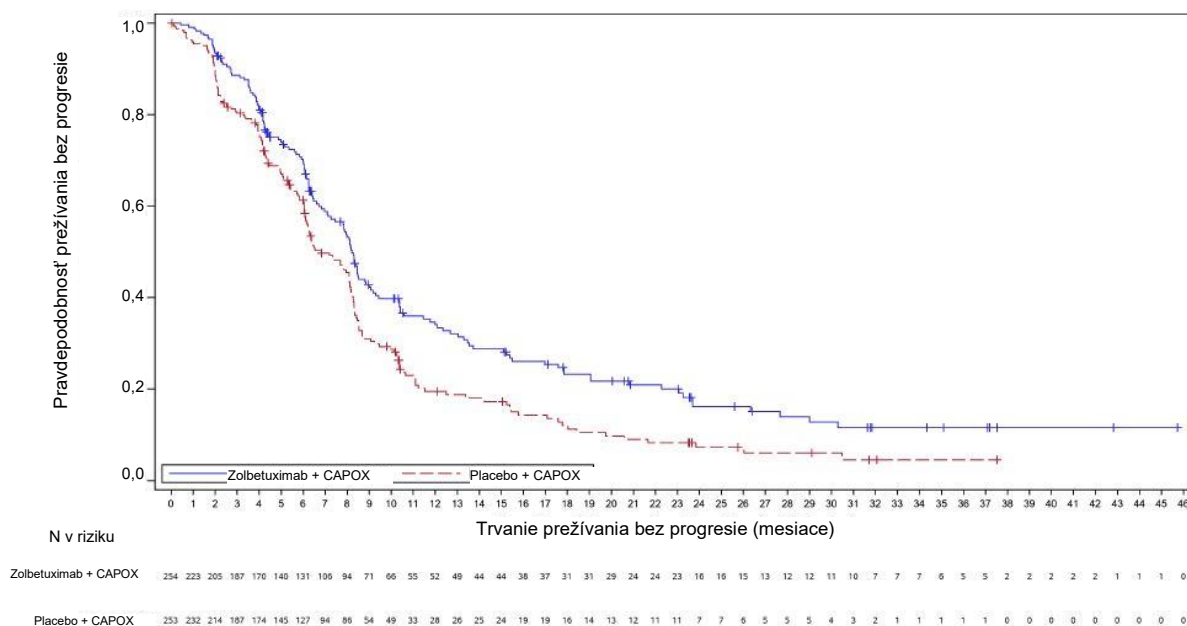
Obrázok 1. Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie, SPOTLIGHT



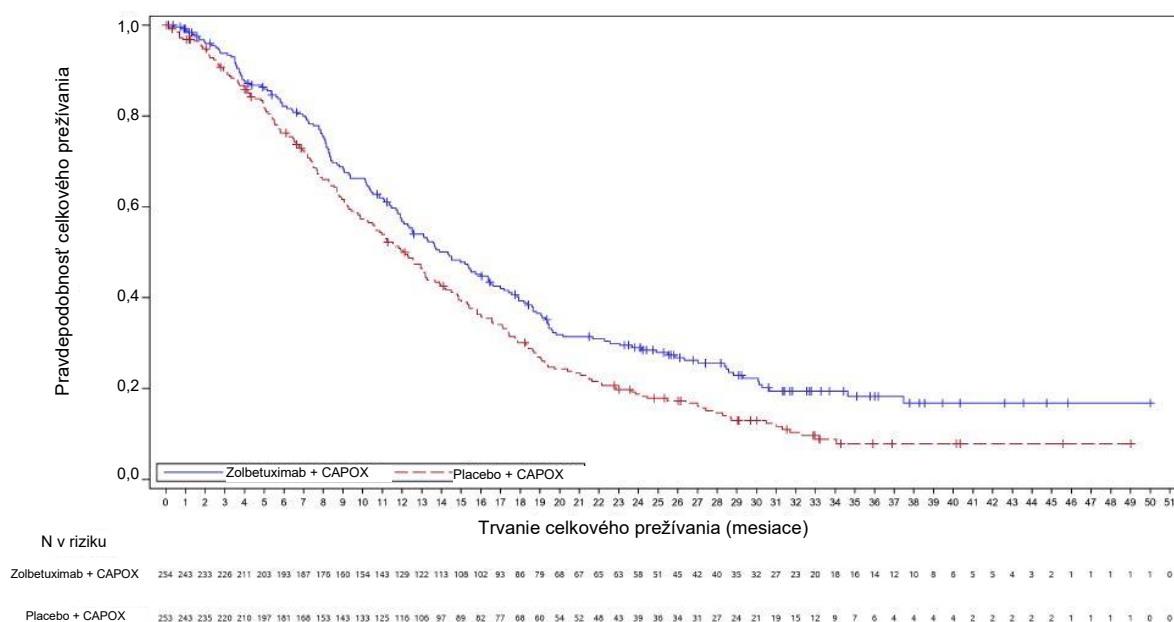
Obrázok 2. Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania, SPOTLIGHT



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



Obrázok 4. Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania, GLOW



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

V štúdiu SPOTLIGHT to u beloškých 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 placebo s mFOLFOX6. U aziatských 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 placebo s mFOLFOX6. V štúdiu GLOW to u beloškých 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 placebo s CAPOX. U aziatských 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 placebo 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) C_{max} 453 (82) µg/ml a AUC_{tau} 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) C_{max} a AUC_{tau} 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 (CL_{ss}) 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 $\leq$ ULN a AST $>$ ULN alebo TB $>$ 1 až $1,5 \times$ 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 $3 \times$ ULN a akákoľvek hodnota AST, n = 4) a nebol hodnotený u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (TB $>$ 3 až $10 \times$ 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 štúdiu toxicity embrya-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 nevedol 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. Neuchovávajú 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. Neuchovávajú 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

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

Neuchovávajú v mrazničke.

Uchovávajú 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

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

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

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

50 ml sklenená injekčná liekovka typu I s európskou spätnou zátkou, 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 rekonštituuajte nasledovne. Ak je to možné, nasmerujte prúd sterilnej vody na injekcie na steny injekčnej liekovky, a nie priamo na lyofilizovaný prášok:
 - a. 100 mg liekovka: pomaly pridajte 5 ml sterilnej vody na injekcie pre výslednú koncentráciu 20 mg/ml zolbetuximabu.
 - b. 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. Rekonstituované injekčné liekovky nechajte ustátiť. Vizualne skontrolujte, či sa v roztoku nenachádzajú bubliny. Injekčnou liekovkou netraste.
- Vizualne skontrolujte, či sa v roztoku nenachádzajú čiastočky a či nedošlo k zmene sfarbenia. Rekonstituovaný 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.
- Zried'te 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 intravenózný push alebo bolus.

Pri uzatvorení 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>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE 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 DOHLĎADU 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 VZNIKUTÝCH, 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**

Z dôvodu neuvádzajú 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 DOHLĎADU
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 DOHLĎADU 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 VZNIKUTÝCH, 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 ČÍSLO

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 IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – 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 DOHLĎADU
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 ČÍSLO

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 IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – 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 platínu. 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:
 - svrbíacie, 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 svojim 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 intravenózneho 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 (hypersekrecia slín), horúčka, nepríjemný pocit na hrudníku, zimnica alebo trasenie, bolesť chrbta, kašeľ alebo vysoký krvný tlak (hypertenzia).

- **Nevôľnosť 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. 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 uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužitú časť jednorazovej injekčnej liekovky neuchovávať 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
Тел.: +359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

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

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 podávanieRekonštitúcia 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 rekonštituuajte nasledovne. Ak je to možné, nasmerujte prúd sterilnej vody na injekcie na steny injekčnej liekovky, a nie priamo na lyofilizovaný prášok:
 - a. 100 mg liekovka: pomaly pridajte 5 ml sterilnej vody na injekcie pre výslednú koncentráciu 20 mg/ml zolbetuximabu.
 - b. 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 ustátiť. Vizualne skontrolujte, či sa v roztoku nenachádzajú bubliny. Injekčnou liekovkou (liekovkami) netraste.
- Vizualne skontrolujte, či sa v roztoku nenachádzajú častice a či nedošlo k zmene sfarbenia. Rekonštituovaný roztok musí byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý a bez viditeľných častíc. Zlikvidujte všetky injekčné liekovky, v ktorých sú viditeľné častice 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.
- Zriedte 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 styren-etylén-butylén-styrenového 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 obracанím. Vak nepretrepávajte.
- Pred použitím vizualne skontrolujte infúzny vak, či sa v ňom nenachádzajú častice. Zriedený roztok nemá obsahovať viditeľné častice. Nepoužívajte infúzny vak, ak sa v ňom nachádzajú častice.
- 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 intravenózný push alebo bolus.

Pri uzatvorení systému prenosového zariadenia zloženého z PP, PE, nehrdzavejúcej ocele, silikónu (guma/ropa/živica), polyizoprénu, PVC alebo so zmäkčovadlom [TOTM], akrylonitril-butadién-styrenového (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.