

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Vyloy 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Vyloy 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vyloy 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg zolbetuksimaba.

Vyloy 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 300 mg zolbetuksimaba.

1 ml raztopine po rekonstituciji vsebuje 20 mg zolbetuksimaba.

Zolbetuksimab se proizvaja v ovarijskih celicah kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml koncentrata vsebuje 0,21 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

bel do belkast liofiliziran prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vyloy je v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje fluoropirimidin in platino, indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z lokalno napredovanim neresektabilnim ali metastatskim HER2-negativnim adenokarcinomom želodca ali ezofagogastričnega stika (EGS), ki imajo klavdin 18.2 (CLDN 18.2)-pozitivne tumorje (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora predpisati, uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami uporabe terapij proti raku. Na voljo morajo biti sredstva za obvladovanje preobčutljivostnih reakcij in/ali anafilaktičnih reakcij.

Izbira bolnikov

Primerni bolniki morajo imeti CLDN18.2-pozitiven tumorski status opredeljen kot zmerno do močno imunohistokemijsko membransko obarvanje $\geq 75\%$ tumorskih celic za CLDN 18, kar se oceni z *in vitro* diagnostičnim pripomočkom (IVD) z oznako CE in ustreznim predvidenim namenom. Če *in vitro* diagnostični pripomoček ni na voljo, se lahko uporabi alternativen validiran test.

Odmerjanje

Pred dajanjem

Če se pri bolniku pred dajanjem zolbetuksimaba pojavljata navzea in/ali bruhanje, je treba simptome pred prvim infundiranjem zmanjšati na 1. stopnjo ali nižje.

Pred vsakim infundiranjem zolbetuksimaba morajo bolniki prejeti premedikacijo s kombinacijo antiemetikov (npr. zaviralce receptorjev NK-1 in zaviralce receptorjev 5-HT3 ter druga zdravila, kot je indicirano).

Premedikacija s kombinacijo antiemetikov je pomembna za obvladovanje navzee in bruhanja ter s tem preprečitev zgodnje prekinitve zdravljenja z zolbetuksimabom (glejte poglavje 4.4). O premedikaciji s sistemskimi kortikosteroidi v skladu z lokalnimi smernicami se lahko razmisli zlasti pred prvo infuzijo zolbetuksimaba.

Priporočeni odmerki

Za polnilni odmerek in vzdrževalne odmerke zolbetuksimaba je treba priporočeni odmerek izračunati glede na telesno površino, kot je navedeno v preglednici 1.

Preglednica 1. Priporočeni odmerki zolbetuksimaba glede na telesno površino

Enkratni polnilni odmerek	Vzdrževalni odmerki	Trajanje terapije
Na 1. dan 1. cikla, ^a 800 mg/m ² intravensko Zolbetuksimab dajte v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje fluoropirimidin in platino (glejte poglavje 5.1). ^b	600 mg/m ² intravensko na vsake 3 tedne, z začetkom 3 tedne po enkratnem polnilnem odmerku ali 400 mg/m ² intravensko na vsaka 2 tedna, z začetkom 2 tedna po enkratnem polnilnem odmerku Zolbetuksimab dajte v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje fluoropirimidin in platino (glejte poglavje 5.1). ^b	Do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti

- Trajanje cikla zdravljenja z zolbetuksimabom se določi glede na osnovno terapijo za zdravljenje raka (glejte poglavje 5.1).
- Informacije glede odmerjanja za kemoterapijo najdete v informacijah za predpisovanje zdravil, ki vsebujejo fluoropirimidin ali platino.

Spremembe odmerka

Zmanjšanje odmerka zolbetuksimaba se ne priporoča. Neželene učinke zolbetuksimaba se obvladuje z znižanjem hitrosti infundiranja oziroma prekinitvijo in/ali prenehanjem infundiranja, kot je navedeno v preglednici 2.

Preglednica 2. Spremembe odmerka zolbetuksimaba

Neželeni učinek	Resnost ^a	Sprememba odmerka
Preobčutljivostne reakcije	Anafilaktična reakcija, sum na anafilaksijo, 3. ali 4. stopnja	Takoj zaustavite in trajno prenehajte infundiranje.
	2. stopnja	Infundiranje prekinite, dokler se ne doseže 1. ali nižja stopnja, nato infundiranje preostale infuzije nadaljujte pri znižani hitrosti. ^b Pri naslednjem infundiranju dajte premedikacijo z antihistaminiki in infundirajte skladno s hitrostmi infundiranja v preglednici 3.
Reakcija, povezana z infuzijo	3. ali 4. stopnja	Takoj zaustavite in trajno prenehajte infundiranje.
	2. stopnja	Infundiranje prekinite, dokler se ne doseže 1. ali nižja stopnja, nato nadaljujte infundiranje preostale infuzije pri znižani hitrosti. ^b Pri naslednjem infundiranju dajte premedikacijo z antihistaminiki in infundirajte skladno s hitrostmi infundiranja v preglednici 3.
Navzea	2. ali 3. stopnja	Infundiranje prekinite, dokler se ne doseže 1. ali nižja stopnja, nato nadaljujte infundiranje preostale infuzije pri znižani hitrosti. ^b Naslednjo infuzijo dajte v skladu s hitrostmi infundiranja v preglednici 3.
Bruhanje	4. stopnja	Trajno prenehajte infundiranje.
	2. ali 3. stopnja	Infundiranje prekinite, dokler se ne doseže 1. ali nižja stopnja, nato nadaljujte infundiranje preostale infuzije pri znižani hitrosti. ^b Naslednjo infuzijo dajte v skladu s hitrostmi infundiranja v preglednici 3.

- a. Toksičnost se je ocenila v skladu s skupnimi terminološkimi merili za neželene dogodke različica 4.03 ameriškega nacionalnega inštituta za raka (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 – NCI-CTCAE v4.03), pri čemer je 1. stopnja blaga, 2. stopnja zmerna, 3. stopnja huda, 4. stopnja pa smrtno nevarna.
- b. Znižanje hitrosti infundiranja je treba določiti po zdravnikovi klinični presoji na podlagi bolnikovega prenašanja, resnosti toksičnosti in hitrosti infundiranja, ki jo je bolnik predhodno prenašal (za priporočila glede spremljanja bolnikov glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Starejši

Prilagajanje odmerka pri bolnikih, starih 65 let in več, ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Podatkov za bolnike, stare 75 let in več, ki so prejeli zolbetuksimab, je malo.

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago (očistek kreatinina od ≥ 60 do < 90 ml/min) ali zmerno (očistek kreatinina od ≥ 30 do < 60 ml/min) okvaro ledvic ni potrebno. Priporočil glede odmerka pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina od ≥ 15 do < 30 ml/min) ni (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago okvaro jeter (skupni bilirubin $\leq$ zgornja meja normale in vrednost aspartat aminotransferaze (AST) $>$ zgornja meja normale ali skupni bilirubin > 1 – $1,5$ -kratnik zgornje meje normale in katera koli vrednost AST) ni potrebno. Priporočil glede odmerka pri bolnikih z zmerno (skupni bilirubin $> 1,5$ – 3 -kratnik zgornje meje normale in katera koli vrednost AST) ali hudo (skupni bilirubin > 3 – 10 -kratnik zgornje meje normale in katera koli vrednost AST) okvaro jeter ni (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zolbetuksimab ni relevanten za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje adenokarcinoma želodca ali ezofagogastričnega stika.

Način uporabe

Zolbetuksimab se uporablja intravensko. Priporočeni odmerek se daje z intravenskim infundiranjem, ki traja vsaj 2 uri. Zdravilo se ne sme dati kot intravenski potisk ali bolusna injekcija.

Če se zolbetuksimab in kemoterapija, ki vsebuje fluoropirimidin in platino, dasta na isti dan, je treba najprej dati zolbetuksimab.

Za zmanjšanje morebitnih neželenih učinkov se priporoča, da se vsako infundiranje na začetku 30–60 minut izvaja pri nižji hitrosti, nato pa postopoma povečuje do hitrosti, ki jo bolnik med infundiranjem prenaša (glejte preglednico 3).

Če infundiranje traja dlje od priporočenega časa shranjevanja pri sobni temperaturi (≤ 25 °C 8 ur od konca priprave raztopine za infundiranje), je treba infuzijsko vrečko zavreči in pripraviti novo infuzijsko vrečko za nadaljevanje infundiranja (za priporočene čase shranjevanja glejte poglavje 6.3).

Preglednica 3. Priporočene hitrosti infundiranja za posamezno infundiranje zolbetuksimaba

Odmerek zolbetuksimaba		Hitrost infundiranja	
		Prvih 30–60 minut	Preostali čas za infundiranje ^b
Enkratni polnilni odmerek (1. cikel, 1. dan) ^a	800 mg/m ²	75 mg/m ² /h	150–300 mg/m ² /h
Vzdrževalni odmerki	600 mg/m ² na vsake 3 tedne ali	75 mg/m ² /h ali	150–300 mg/m ² /h ali
	400 mg/m ² na vsaka 2 tedna	50 mg/m ² /h	100–200 mg/m ² /h

- Trajanje cikla zdravljenja z zolbetuksimabom se določi ustrezno glede na osnovno terapijo za zdravljenje raka (glejte poglavje 5.1).
- Če se neželeni učinki po 30–60 minutah ne pojavijo, se lahko infundiranje zviša na hitrost, ki jo bolnik prenaša.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, zdravljenih z zolbetuksimabom v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje fluoropirimidin in platino, so se v kliničnih študijah pojavile preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo in preobčutljivostjo na učinkovino (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba med infundiranjem zolbetuksimaba in po njem (vsaj 2 uri ali dlje, če je to klinično indicirano) spremljati, če bi prišlo do preobčutljivostnih reakcij z znaki in simptomi, ki močno nakazujejo na anafilaksijo (urtikarija, ponavljajoče se kašljanje, piskajoče dihanje in tiščanje v grlu/sprememba glasu).

Preobčutljivostne reakcije je treba obravnavati v skladu s spremembami odmerka, kot je priporočeno v preglednici 2.

Reakcije, povezane z infuzijo

Med kliničnimi študijami zolbetuksimaba v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje fluoropirimidin in platino, je prišlo do reakcij, povezanih z infuzijo (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati, če bi prišlo do znakov in simptomov reakcij, povezanih z infuzijo, vključno z navzeo, bruhanjem, abdominalno bolečino, hipersekrecijo sline, pireksijo, nelagodjem v prsnem košu, mrzlico, bolečino v hrbtu, kašljem in hipertenzijo. Ti znaki in simptomi so s prekinitvijo infundiranja običajno reverzibilni.

Reakcije, povezane z infuzijo, je treba obravnavati v skladu s spremembami odmerka, kot je priporočeno v preglednici 2.

Navzea in bruhanje

Med kliničnimi študijami sta bila navzea in bruhanje najpogostejše opažena gastrointestinalna neželena učinka zolbetuksimaba v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje fluoropirimidin in platino (glejte poglavje 4.8).

Za preprečevanje navzee in bruhanja se pred vsakim infundiranjem zolbetuksimaba priporoča predzdravljenje s kombinacijo antiemetikov (glejte poglavje 4.2).

Med infundiranjem in po njem je treba bolnike spremljati in obravnavati v skladu s standardno oskrbo, vključno z antiemetiki ali nadomeščanjem tekočine, kot je klinično indicirano.

Navzeo in bruhanje je treba obravnavati v skladu s spremembami odmerka, kot je priporočeno v preglednici 2.

Ublažitveni ukrepi pred začetkom zdravljenja z zolbetuksimabom

Pred zdravljenjem z zolbetuksimabom v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje fluoropirimidin in platino, morajo predpisovalci oceniti tveganje pri posameznem bolniku za gastrointestinalne toksičnosti. Pomembno je, da se navzea in bruhanje proaktivno obvladujeta, s čimer se ublaži možno tveganje za zmanjšanje izpostavljenosti zolbetuksimabu in/ali kemoterapiji.

Za preprečevanje navzee in bruhanja se pred vsakim infundiranjem zolbetuksimaba priporoča predzdravljenje s kombinacijo antiemetikov. Med infundiranjem je pomembno, da se bolnike pozorno spremlja in da se gastrointestinalne toksičnosti obvladujejo s prekinitvijo infundiranja in/ali z znižanjem hitrosti infundiranja, da se zmanjša tveganje za resne neželene učinke ali zgodnjo prekinitve zdravljenja. Med infundiranjem in po njem je treba bolnike spremljati in obravnavati v skladu s standardno oskrbo, vključno z antiemetiki ali nadomeščanjem tekočine, kot je klinično indicirano.

Bolniki, izključeni iz kliničnih študij

Bolniki so bili iz kliničnih študij izključeni, če so imeli sindrom popolne ali delne zapore želodčnega izhoda, pozitiven test za okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) ali znano aktivno okužbo s hepatitisom B ali C, znatno kardiovaskularno bolezen (npr. kongestivno srčno popuščanje razreda III ali IV glede na razvrstitev združenja New York Heart Association, anamnezo znatnih ventrikularnih aritmij, interval QTc > 450 ms pri moških oziroma > 470 ms pri ženskah) ali anamnezo metastaz centralnega živčnega sistema.

Informacije o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje 1,05 mg polisorbata 80 v eni 100-miligramski oziroma 3,15 mg polisorbata 80 v eni 300-miligramski viali. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

To zdravilo ne vsebuje natrija, vendar se 9 mg/mL (0,9-%) raztopina natrijevega klorida za infuzijo uporabi za redčenje zolbetuksimaba pred dajanjem, kar je treba upoštevati pri dnevnem vnosu natrija pri bolniku.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Z zolbetuksimabom ni bilo izvedenih študij o farmakokinetičnem medsebojnem delovanju zdravil. Zolbetuksimab se odstrani iz obtoka s katabolizmom, zato se z drugimi učinkovinami ne pričakuje presnovnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba iz previdnostnih razlogov svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo, da med zdravljenjem ne bi zanosile.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zolbetuksimaba pri nosečnicah ni. V študiji razmnoževanja in razvoja, izvedeni na živalih, v kateri so zolbetuksimab intravensko dajali brejim mišim med organogenezo, niso opazili neželenih učinkov (glejte poglavje 5.3). Zolbetuksimab se lahko nosečnici da le, če korist odtehta morebitno tveganje.

Dojenje

Podatkov o prisotnosti zolbetuksimaba v materinem mleku, vplivih na dojenega otroka oziroma vplivih na proizvodnjo mleka ni. Ker je znano, da se protitelesa lahko izločajo v materino mleko, in ker lahko pri dojenem otroku pride do resnih neželenih učinkov, dojenje med zdravljenjem z zolbetuksimabom ni priporočljivo.

Plodnost

Študije za ocenjevanje vpliva zolbetuksimaba na plodnost se niso izvedle. Zato je vpliv zolbetuksimaba na plodnost pri moških in ženskah neznan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zolbetuksimab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki zolbetuksimaba so bili navzea (77,2 %), bruhanje (66,9 %), zmanjšan apetit (42 %), nevtropenija (30,7 %), zmanjšano število nevtrofilcev (28,4 %), zmanjšana telesna teža (21,9 %), pireksija (17,4 %), hipoalbuminemija (17,1 %), periferni edem (13,9 %), hipertenzija (9 %), dispepsija (7,8 %), mrzlica (5,2 %), hipersekrecija sline (3,8 %), reakcija, povezana z infuzijo (3,2 %), in preobčutljivost na učinkovino (1,6 %).

Do resnih neželenih učinkov je prišlo pri 45 % bolnikov, zdravljenih z zolbetuksimabom. Najpogostejši resni neželeni učinki so bili bruhanje (6,8 %), navzea (4,9 %), in zmanjšan apetit (1,9%).

Pri dvajsetih odstotkih bolnikov se je dajanje zolbetuksimaba zaradi neželenih učinkov trajno prenehalo; najpogostejša neželena učinka, zaradi katerih je prišlo do prenehanja dajanja odmerka, sta bila bruhanje (3,8 %) in navzea (3,3 %).

Do neželenih učinkov, zaradi katerih se je dajanje odmerka zolbetuksimaba prekinilo, je prišlo pri 60,9 % bolnikov; najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih je prišlo do prekinitve dajanja odmerka, so bili bruhanje (26,6 %), navzea (25,5 %), nevtropenija (9,8 %), zmanjšano število nevtrofilcev (5,9 %), hipertenzija (3,2 %), mrzlica (2,2 %), reakcija, povezana z infuzijo (1,6 %), zmanjšan apetit (1,6 %) in dispepsija (1,1 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na dveh študijah faze 2 in dveh študijah faze 3 pri 631 bolnikih, ki so prejeli vsaj en odmerek 800 mg/m² zolbetuksimaba kot polnilni odmerek, ki so mu na vsake 3 tedne sledili vzdrževalni odmerki 600 mg/m² v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje fluoropirimidin in platino. Mediana izpostavljenosti bolnikov zolbetuksimabu je bila 174 dni (razpon: od 1 do 1791 dni).

Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi študijami, so v tem poglavju navedeni po kategoriji pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene tako: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči stopnji resnosti.

Preglednica 4. Neželeni učinki

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija	Zelo pogosti
	Zmanjšano število nevtrofilcev	
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost na učinkovino	Pogosti
	Anafilaktična reakcija	Občasni
Presnovne in prehranske motnje	Hipoalbuminemija	Zelo pogosti
	Zmanjšan apetit	
Žilne bolezni	Hipertenzija	Pogosti
Bolezni prebavil	Bruhanje	Zelo pogosti
	Navzea	
	Dispepsija	Pogosti
	Hipersekrecija kisline	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pireksija	Zelo pogosti
	Periferni edem	

	Mrzlica	Pogosti
Preiskave	Zmanjšana telesna teža	Zelo pogosti
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Reakcija, povezana z infuzijo	Pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivostne reakcije

V združeni analizi varnosti je z zolbetuksimabom v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje fluoropirimidin in platino, prišlo do anafilaktične reakcije (s pogostnostjo 0,5 %) in preobčutljivosti na učinkovino (s pogostnostjo 1,6 %), vseh stopenj.

Z zolbetuksimabom v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje fluoropirimidin in platino, je do hude anafilaktične reakcije (3. stopnje) prišlo s pogostnostjo 0,5 %, do hude preobčutljivosti na zdravilo (3. stopnje) pa s pogostnostjo 0,2 %.

Zaradi anafilaktične reakcije se je dajanje zolbetuksimaba trajno prenehalo pri 0,3 % bolnikov. Do prekinitve dajanja odmerka zolbetuksimaba je zaradi preobčutljivosti na zdravilo prišlo pri 0,3 % bolnikov. Hitrost infundiranja zolbetuksimaba ali kemoterapije, ki vsebuje fluoropirimidin in platino, se je zaradi preobčutljivosti na zdravilo znižala pri 0,2 % bolnikov.

Reakcija, povezana z infuzijo

V združeni analizi varnosti je z zolbetuksimabom v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje fluoropirimidin in platino, do reakcije, povezane z infuzijo, vseh stopenj prišlo s pogostnostjo 3,2 %.

Do hude reakcije, povezane z infuzijo (3. stopnje), je prišlo pri 0,5 % bolnikov, zdravljenih z zolbetuksimabom v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje fluoropirimidin in platino.

Zaradi reakcije, povezane z infuzijo, se je dajanje zolbetuksimaba trajno prenehalo pri 0,5 % bolnikov, dajanje odmerka pa se je prekinilo pri 1,6 % bolnikov. Hitrost infundiranja zolbetuksimaba ali kemoterapije, ki vsebuje fluoropirimidin in platino, se je zaradi reakcije, povezane z infuzijo, znižala pri 0,3 % bolnikov.

Navzea in bruhanje

V združeni analizi varnosti je z zolbetuksimabom v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje fluoropirimidin in platino, do navzee vseh stopenj prišlo s pogostnostjo 77,2 %, do bruhanja vseh stopenj pa s pogostnostjo 66,9 %. Do navzee in bruhanja je pogosteje prišlo med prvim ciklom zdravljenja, njuna incidenca pa se je v nadaljnjih ciklih zdravljenja zmanjšala. Mediana časa do pojava navzee in bruhanja je za zolbetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje fluoropirimidin in platino, je za oba dogodka znašala 1 dan. Mediana trajanja navzee oziroma bruhanja je bila pri zolbetuksimabu v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje fluoropirimidin in platino, 3 dni oziroma 1 dan.

Z zolbetuksimabom v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje fluoropirimidin in platino, je do hude navzee (3. stopnje) prišlo s pogostnostjo 11,6 %, do hudega bruhanja (3. stopnje) pa s pogostnostjo 13,6 %.

Zaradi navzee se je dajanje zolbetuksimaba trajno prenehalo pri 3,3 % bolnikov, dajanje odmerka pa se je prekinilo pri 25,5 % bolnikov. Zaradi bruhanja se je dajanje zolbetuksimaba trajno prenehalo pri 3,8 % bolnikov, dajanje odmerka pa se je prekinilo pri 26,6 % bolnikov. Hitrost infundiranja zolbetuksimaba ali kemoterapije, ki vsebuje fluoropirimidin in platino, se je zaradi navzee znižala pri 9,7 % bolnikov, zaradi bruhanja pa pri 7,8 % bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika pozorno spremljati, če bi se pojavili neželeni učinki, in mu dati podporno zdravljenje, kot je ustrezno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, oznaka ATC: L01FX31.

Mehanizem delovanja

Zolbetuksimab je himerno (človeško-mišjega IgG1) monoklonsko protitelo, usmerjeno proti molekuli CLDN18.2 v tesnem stiku. Predklinični podatki kažejo, da se zolbetuksimab selektivno veže na celične linije, transfecirane z beljakovino CLDN18.2, ali tiste, ki imajo endogeno izražen CLDN18.2. Zolbetuksimab prek s protitelesi posredovane celične citotoksičnosti (ADCC) in s kompleментом posredovane citotoksičnosti (CDC) izčrpa CLDN18.2-pozitivne celice. Pokazalo se je, da citotoksična zdravila povečajo izraženost CLDN18.2 pri človeških rakavih celicah in izboljšajo aktivnost ADCC in CDC, ki jo sproži zolbetuksimab.

Farmakodinamični učinki

Glede na analize izpostavljenosti in odziva za ugotavljanje učinkovitosti in varnosti pri bolnikih z lokalno napredovanim neresektibilnim ali metastatskim HER2-negativnim adenokarcinomom želodca ali EGS, ki imajo CLDN18.2-pozitivne tumorje, ni pričakovanih klinično pomembnih razlik glede učinkovitosti ali varnosti pri odmerkih 800/400 mg/m² zolbetuksimaba na vsaka 2 tedna in 800/600 mg/m² zolbetuksimaba na vsake 3 tedne.

Imunogenost

Glede na združeno analizo podatkov iz dveh študij 3. faze je skupna incidenca imunogenosti znašala 4,4 % (21 od skupno 479 bolnikov, ki so se zdravili z 800/600 mg/m² zolbetuksimaba na vsake 3 tedne v kombinaciji z režimom mFOLFOX6/CAPOX, je imelo pozitiven test na protitelesa proti zdravilu). Zaradi majhne pojavnosti protiteles proti zdravilu je njihov vpliv na farmakokinetiko, varnost in/ali učinkovitost zolbetuksimaba neznan.

Klinična učinkovitost in varnost

Adenokarcinom želodca ali EGS

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

Varnost in učinkovitost zolbetuksimaba v kombinaciji s kemoterapijo sta se ocenjevali v dveh dvojno slepih, randomiziranih, multicentričnih študijah 3. faze, v kateri je bilo vključenih 1072 bolnikov s CLDN18.2-pozitivnimi tumorji, s HER2-negativnim, lokalno napredovanim neresektibilnim ali metastatskim adenokarcinomom želodca ali EGS. Pozitivnost na CLDN18.2 (opredeljena kot zmerno do močno membransko obarvanje ≥ 75 % tumorskih celic za CLDN18) se je pri vseh bolnikih

ugotovila v osrednjem laboratoriju z analizo vzorcev tumorskega tkiva želodca ali EGS z uporabo imunohistokemijskega testa RxDx VENTANA CLDN18 (43-14A).

Bolniki so bili v razmerju 1 : 1 randomizirani za prejetje zolbetuksimaba v kombinaciji s kemoterapijo (n = 283 v študiji SPOTLIGHT, n = 254 v študiji GLOW) ali placebo v kombinaciji s kemoterapijo (n = 282 v študiji SPOTLIGHT, n = 253 v študiji GLOW). Zolbetuksimab se je dal intravensko s polnilnim odmerkom 800 mg/m² (1. dan 1. cikla), ki so mu na vsake 3 tedne sledili vzdrževalni odmerki 600 mg/m² v kombinaciji z režimom mFOLFOX6 (oksaliplatin, folinska kislina in fluorouracil) ali CAPOX (oksaliplatin in kapecitabin).

Bolniki v študiji SPOTLIGHT so prejeli 1–12 zdravljenj z režimom mFOLFOX6 (85 mg/m² oksaliplatina, 400 mg/m² folinske kisline (levkovorin ali lokalni ekvivalent), 400 mg/m² fluorouracila v obliki bolusa in 2400 mg/m² fluorouracila v obliki neprekinjene infuzije), in sicer na 1., 15. in 29. dan 42-dnevnega cikla. Po 12 zdravljenjih so bolniki zdravljenje z zolbetuksimabom, 5-fluorouracilom in folinsko kislino (levkovorin ali lokalni ekvivalent) lahko nadaljevali po presoji raziskovalca, in sicer do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Bolniki v študiji GLOW so prejeli 1–8 zdravljenj z režimom CAPOX na 1. dan (130 mg/m² oksaliplatina) in na 1.–14. dan (1000 mg/m² kapecitabina) 21-dnevnega cikla. Po 8 zdravljenjih z oksaliplatinom so bolniki zdravljenje z zolbetuksimabom in kapecitabinom lahko nadaljevali po presoji raziskovalca, in sicer do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med študijama podobne, razen deleža azijskih bolnikov v primerjavi z neazijskimi bolniki v posamezni študiji.

V študiji SPOTLIGHT je bila mediana starosti 61 let (razpon: od 20 do 86); 62 % je bilo moških; 53 % je bilo belcev, 38 % je bilo Azijcev; 31 % bolnikov je bilo iz Azije in 69 % jih ni bilo iz Azije. Izhodiščno stanje zmožnosti bolnikov na podlagi razvrstitve vzhodne kooperativne onkološke skupine (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) je bilo 0 (43 %) ali 1 (57 %). Bolniki so imeli povprečno telesno površino 1,7 m² (razpon: od 1,1 do 2,5). Mediana časa od diagnoze je bila 56 dni (razpon: od 2 do 5366); 36 % tumorjev je bilo difuznih, 24 % jih je bilo intestinalnih; 76 % bolnikov je imelo adenokarcinom želodca, 24 % jih je imelo adenokarcinom EGS; 16 % jih je imelo lokalno napredovano bolezen, 84 % pa metastatsko bolezen.

V študiji GLOW je bila mediana starosti 60 let (razpon: od 21 do 83); 62 % je bilo moških; 37 % je bilo belcev, 63 % je bilo Azijcev; 62 % bolnikov je bilo iz Azije in 38 % jih ni bilo iz Azije. Izhodiščno stanje zmožnosti bolnikov na podlagi razvrstitve ECOG je bilo 0 (43 %) ali 1 (57 %). Bolniki so imeli povprečno telesno površino 1,7 m² (razpon: od 1,1 do 2,3). Mediana časa od diagnoze je bila 44 dni (razpon: od 2 do 6010); 37 % tumorjev je bilo difuznih, 15 % jih je bilo intestinalnih; 84 % bolnikov je imelo adenokarcinom želodca, 16 % jih je imelo adenokarcinom EGS; 12 % jih je imelo lokalno napredovano bolezen, 88 % pa metastatsko bolezen.

Primarni izid učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, kot ga je ocenil neodvisni odbor za pregled na podlagi meril RECIST razl. 1.1. Ključni sekundarni izid učinkovitosti je bilo celokupno preživetje. Druga sekundarna izida učinkovitosti sta bila objektivna stopnja odziva in trajanje odziva, kot ju je ocenil neodvisni odbor za pregled na podlagi meril RECIST razl. 1.1.

Pri primarni analizi (končna analiza preživetja brez napredovanja bolezni in vmesna analiza celokupnega preživetja) se je v študiji SPOTLIGHT pri bolnikih, ki so prejeli zolbetuksimab v kombinaciji z režimom mFOLFOX6, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo v kombinaciji z režimom mFOLFOX6, pokazala statistično pomembna korist pri preživetju brez napredovanja bolezni (kot ga je ocenil neodvisni odbor za pregled) in celokupnem preživetju. Razmerje ogroženosti preživetja brez napredovanja bolezni je znašalo 0,751 (95-% IZ: 0,598; 0,942; 1-stranska vrednost P = 0,0066), razmerje ogroženosti celokupnega preživetja pa je znašalo 0,750 (95-% IZ: 0,601; 0,936; 1-stranska vrednost P = 0,0053).

Posodobljena analiza preživetja brez napredovanja bolezni in končna analiza celokupnega preživetja za študijo SPOTLIGHT sta predstavljeni v preglednici 5, na slikah 1–2 pa so prikazane krivulje po Kaplan-Meierjevi metodi.

Pri primarni analizi (Končna analiza preživetja brez napredovanja bolezni in vmesna analiza celokupnega preživetja) se je v študiji GLOW pri bolnikih, ki so prejeli zolbetuksimab v kombinaciji z režimom CAPOX, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo v kombinaciji z režimom CAPOX, pokazala statistično pomembna korist pri preživetju brez napredovanja bolezni (kot ga je ocenil neodvisni odbor za pregled) in celokupnem preživetju. Razmerje ogroženosti preživetja brez napredovanja bolezni je znašalo 0,687 (95-% IZ: 0,544; 0,866; 1-stranska vrednost P = 0,0007), razmerje ogroženosti celokupnega preživetja pa je znašalo 0,771 (95-% IZ: 0,615; 0,965; 1-stranska vrednost P = 0,0118).

Posodobljena analiza preživetja brez napredovanja bolezni in končna analiza celokupnega preživetja za študijo GLOW sta predstavljeni v preglednici 5, na slikah 3–4 pa so prikazane krivulje po Kaplan-Meierjevi metodi.

Preglednica 5. Rezultati učinkovitosti v študijah SPOTLIGHT in GLOW

Opazovani dogodek	SPOTLIGHT ^a		GLOW ^b	
	Zolbetuksimab z režimom mFOLFOX6 n = 283	Placebo z režimom mFOLFOX6 n = 282	Zolbetuksimab z režimom CAPOX n = 254	Placebo z režimom CAPOX n = 253
Preživetje brez napredovanja bolezni				
Število (%) bolnikov z dogodki	159 (56,2)	187 (66,3)	153 (60,2)	182 (71,9)
Mediana v mesecih (95-% IZ) ^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)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ) ^{d, e}	0,734 (0,591; 0,910)		0,689 (0,552; 0,860)	
Celokupno preživetje				
Število (%) bolnikov z dogodki	197 (69,6)	217 (77,0)	180 (70,9)	207 (81,8)
Mediana v mesecih (95-% IZ) ^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)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ) ^{d, e}	0,784 (0,644; 0,954)		0,763 (0,622; 0,936)	
Objektivna stopnja odziva, trajanje odziva				
Objektivna stopnja odziva (%) (95-% IZ) ^f	48,1 (42,1; 54,1)	47,5 (41,6; 53,5)	42,5 (36,4; 48,9)	39,1 (33,1; 45,4)
Mediana trajanja odziva v mesecih (95-% IZ) ^f	9,0 (7,5; 10,4)	8,1 (6,5; 11,4)	6,3 (5,4; 8,3)	6,1 (4,4; 6,3)

a. Končni datum zajema podatkov v študiji SPOTLIGHT: 8. september 2023, z mediano časa spremljanja skupine, ki je prejela zolbetuksimab v kombinaciji z režimom mFOLFOX6, 18,0 meseca.

b. Končni datum zajema podatkov v študiji GLOW: 12. januar 2024, z mediano časa spremljanja skupine, ki je prejela zolbetuksimab v kombinaciji z režimom CAPOX, 20,6 meseca.

c. Glede na Kaplan-Meierjevo oceno

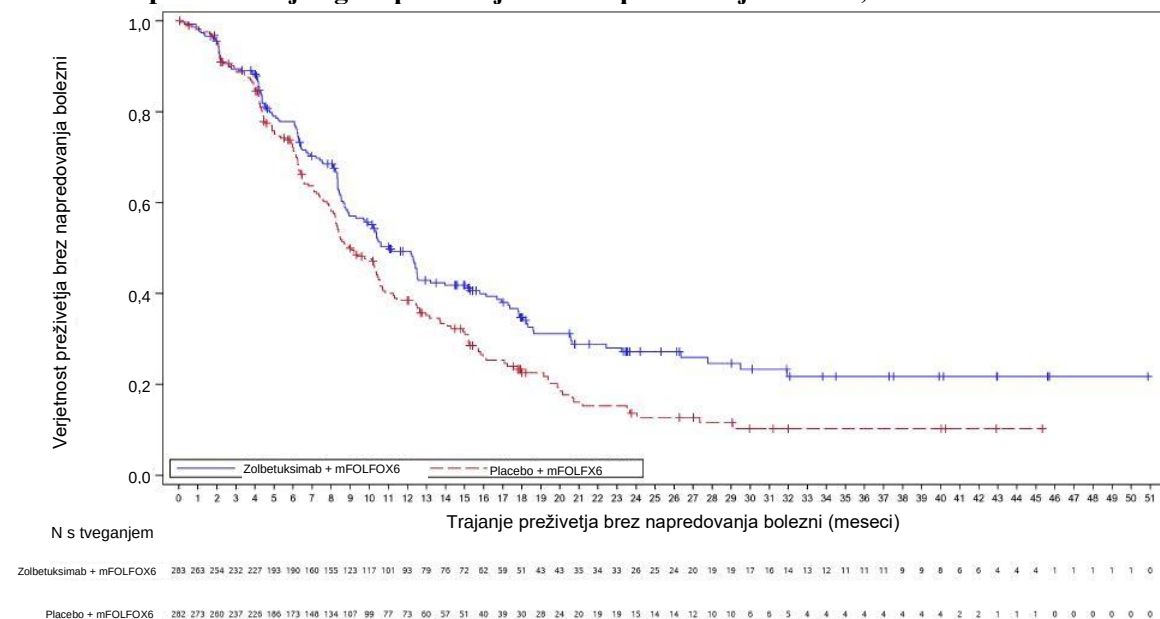
d. Dejavniki stratifikacije so bili regija, število metastatskih mest, predhodna gastrektomija na podlagi tehnologije interaktivnega odziva in ID študije (SPOTLIGHT/GLOW).

e. Glede na Coxov model sorazmernega tveganja z zdravljenjem, regijo, številom organov z metastatskimi mesti, predhodno gastrektomijo kot pojasnjevalnimi spremenljivkami in ID-jem študije (SPOTLIGHT/GLOW).

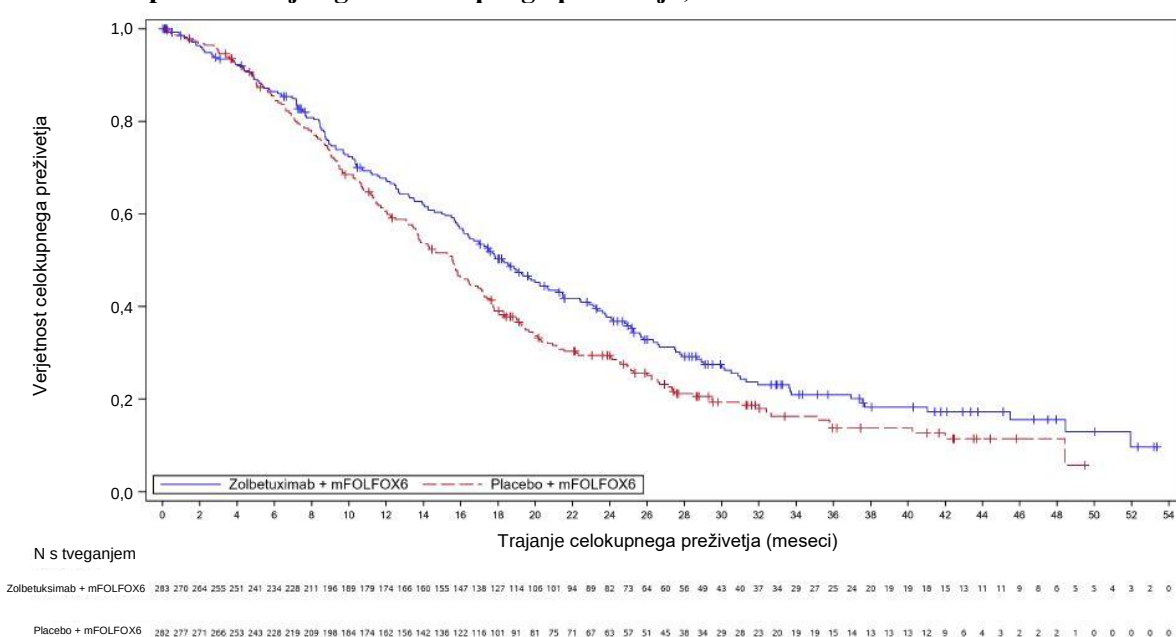
f. Glede na oceno neodvisnega odbora za pregled in nepotrjene odgovore.

V združeni analizi učinkovitosti končnega celokupnega preživetja in posodobljenega preživetja brez napredovanja bolezni študij SPOTLIGHT in GLOW je mediana preživetja brez napredovanja bolezni (kot ga je ocenil neodvisni odbor za pregled) znašala 9,2 meseca (95-% IZ: 8,4; 10,4) pri zdravljenju z zolbetuksimabom v kombinaciji z režimom mFOLFOX6/CAPOX v primerjavi z 8,2 meseca (95-% IZ: 7,6; 8,4) pri zdravljenju s placebom v kombinaciji z režimom mFOLFOX6/CAPOX (razmerje ogroženosti 0,712; 95-% IZ: 0,610; 0,831), mediana celokupnega preživetja pri zdravljenju z zolbetuksimabom v kombinaciji z režimom mFOLFOX6/CAPOX je znašala 16,4 meseca (95-% IZ: 15,0; 17,9) v primerjavi s 13,7 meseca (95-% IZ: 12,3; 15,3) pri zdravljenju s placebom v kombinaciji z režimom mFOLFOX6/CAPOX (razmerje ogroženosti 0,774; 95-% IZ: 0,672; 0,892).

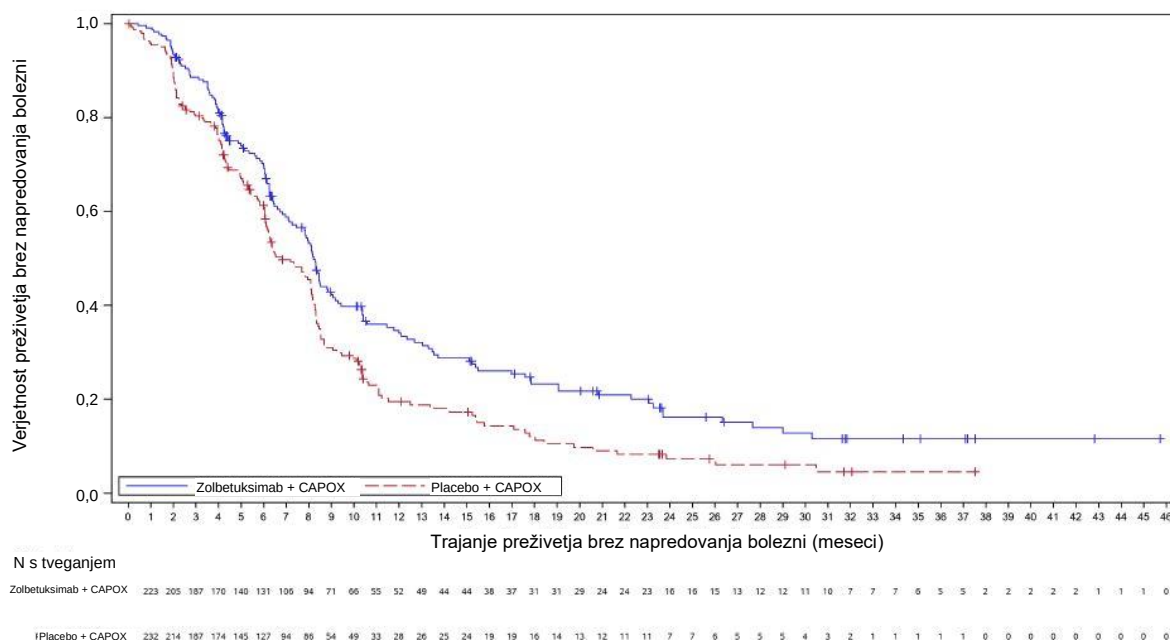
Slika 1. Kaplan-Meierjev graf preživetja brez napredovanja bolezni, SPOTLIGHT



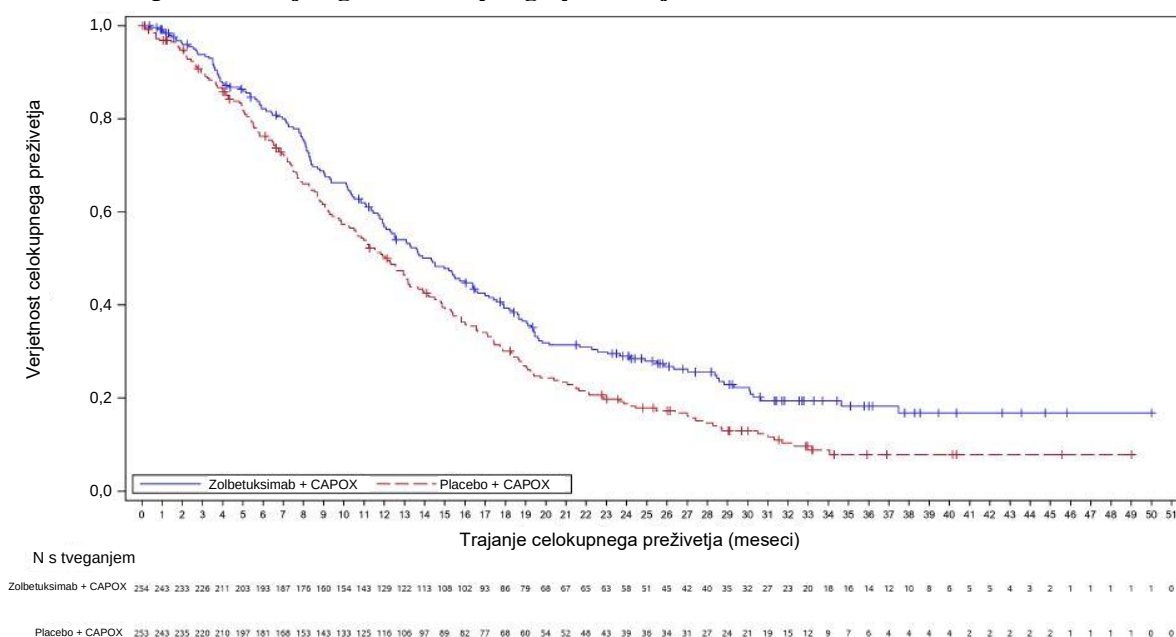
Slika 2. Kaplan-Meierjev graf celokupnega preživetja, SPOTLIGHT



Slika 3. Kaplan-Meierjev graf preživetja brez napredovanja bolezni, GLOW



Slika 4. Kaplan-Meierjev graf celokupnega preživetja, GLOW



Raziskovalne analize učinkovitosti pri podskupinah iz študij SPOTLIGHT in GLOW so pokazale razliko v preživetju brez napredovanja bolezni in celokupnem preživetju pri preiskovancih, ki so bili belci, v primerjavi s preiskovanci, ki so bili Azijci.

V študiji SPOTLIGHT je to pri bolnikih kavkaške rase pomenilo preživetje brez napredovanja bolezni (kot je ocenil neodvisni odbor za pregled) z razmerjem ogroženosti 0,872 (95-% IZ: 0,653; 1,164) in celokupno preživetje z razmerjem ogroženosti 0,940 (95-% IZ: 0,718; 1,231) za zolbetuksimab v kombinaciji z režimom mFOLFOX6 v primerjavi s placebom z režimom mFOLFOX6. Pri azijskih bolnikih je to pomenilo preživetje brez napredovanja bolezni (kot je ocenil neodvisni odbor za pregled) z razmerjem ogroženosti 0,526 (95-% IZ: 0,354; 0,781) in celokupno preživetje z razmerjem ogroženosti 0,636 (95-% IZ: 0,450; 0,899) za zolbetuksimab v kombinaciji z režimom mFOLFOX6 v primerjavi s placebom z režimom mFOLFOX6. V študiji GLOW je pri bolnikih kavkaške rase to pomenilo preživetje brez napredovanja bolezni (kot je ocenil neodvisni odbor za pregled) z razmerjem ogroženosti 0,891 (95-% IZ: 0,622; 1,276) in celokupno preživetje z razmerjem ogroženosti 0,805 (95-%

% IZ: 0,579; 1,120) za zolbetuksimab v kombinaciji z režimom CAPOX v primerjavi s placebom z režimom CAPOX. Pri azijskih bolnikih je to pomenilo preživetje brez napredovanja bolezni (kot je ocenil neodvisni odbor za pregled) z razmerjem ogroženosti 0,616 (95-% IZ: 0,467; 0,813) in celokupno preživetje z razmerjem ogroženosti 0,710 (95-% IZ: 0,549; 0,917) za zolbetuksimab v kombinaciji z režimom CAPOX v primerjavi s placebom z režimom CAPOX.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zolbetuksimabom za vse podskupine pediatrične populacije za adenokarcinomom želodca ali EGS (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenskem dajanju je bila farmakokinetika zolbetuksimaba sorazmerna z odmerkom, in sicer pri odmerkih od 33 mg/m² do 1000 mg/m². Pri dajanju 800/600 mg/m² na vsake 3 tedne je bilo dinamično ravnoesje doseženo do 24. tedna s srednjima vrednostma (standardni odklon) C_{max} 453 (82) µg/ml in AUC_{tau} 4125 (1169) dan•µg/ml glede na populacijsko farmakokinetično analizo. Pri dajanju 800/400 mg/m² na vsaka 2 tedna, se pričakuje, da bo dinamično ravnoesje doseženo do 22. tedna s srednjima vrednostma (standardni odklon) C_{max} 359 (68) µg/ml in AUC_{tau} 2758 (779) dan•µg/ml glede na populacijsko farmakokinetično analizo.

Porazdelitev

Ocenjeni povprečni volumen porazdelitve zolbetuksimaba v stanju dinamičnega ravnoesja je bil 5,5 l.

Biotransformacija

Pričakuje se, da se zolbetuksimab katabolizira v majhne peptide in aminokisline.

Izločanje

Očistek (Clearance – CL) zolbetuksimaba se je sčasoma zmanjšal, pri čemer je z največjim zmanjšanjem za 57,6 % glede na izhodiščne vrednosti prišlo do povprečnega populacijskega očistka v stanju dinamičnega ravnoesja (CL_{ss}) 0,0117 l/h. Razpolovni čas zolbetuksimaba je med zdravljenjem znašal od 7,6 do 15,2 dneva.

Posebne populacije

Starejši

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da starost (razpon: od 22 do 83 let; 32,2 % (230/714) starosti > 65 let, 5,0 % (36/714) starosti > 75 let) ni imela klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko zolbetuksimaba.

Rasa in spol

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki zolbetuksimaba glede na spol (62,3 % moških, 37,7 % žensk) ali raso (50,1 % belcev, 42,2 % Azijcev, 4,2 % brez podatka, 2,7 % drugih in 0,8 % črncev).

Okvara ledvic

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo podatkov iz kliničnih študij bolnikov z adenokarcinomom želodca ali EGS ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki zolbetuksimaba pri bolnikih z blago (očistek kreatinina od ≥ 60 do < 90 ml/min; n = 298) do zmerno (očistek kreatinina od ≥ 30 do < 60 ml/min; n = 109) okvaro ledvic na podlagi očistka kreatinina,

ocenjenega s Cockcroft-Gaultovo enačbo. Zolbetuksimab se je ocenjeval le pri majhnem številu bolnikov s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina od ≥ 15 do < 30 ml/min; $n = 1$). Vpliv hude okvare ledvic na farmakokinetiko zolbetuksimaba je neznan.

Okvara jeter

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo podatkov iz kliničnih študij bolnikov z adenokarcinomom želodca ali EGS ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki zolbetuksimaba pri bolnikih z blago okvaro jeter, izmerjeno s skupnim bilirubinom in vrednostjo AST (skupni bilirubin $\leq$ zgornja meja normale in vrednost AST $>$ zgornja meja normale ali skupni bilirubin > 1 –1,5-kratnik zgornje meje normale in katera koli vrednost AST; $n = 108$). Zolbetuksimab se je ocenjeval le pri majhnem številu bolnikov z zmerno okvaro jeter (skupni bilirubin $> 1,5$ –3-kratnik zgornje meje normale in katera koli vrednost AST; $n = 4$), pri bolnikih s hudo okvaro jeter (skupni bilirubin > 3 –10-kratnik zgornje meje normale in katera koli vrednost AST) pa se ni ocenjeval. Vpliv zmerne ali hude okvare jeter na farmakokinetiko zolbetuksimaba je neznan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije na živalih za ocenjevanje kancerogenosti ali mutagenosti se niso izvedle.

Pri miših, ki so jim 13 tednov dajali zolbetuksimab pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile do 7,0-krat večje kot pri izpostavljenosti ob priporočenem odmerku 600 mg/m² za človeka (glede na AUC), oziroma pri japonskih makakih, ki so jim 4 tedne dajali zolbetuksimab pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile do 6,1-krat večje kot pri izpostavljenosti ob priporočenem odmerku 600 mg/m² za človeka (glede na AUC), niso opazili toksičnosti ali drugih neželenih učinkov na kardiovaskularni sistem, dihalo ali centralni živčni sistem, ki bi bili povezani z zolbetuksimabom.

V študiji toksičnosti za razvoj zarodka in ploda, v kateri so zolbetuksimab dajali brejim mišim v obdobju organogeneze pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile do 6,2-krat večje kot pri izpostavljenosti ob priporočenem odmerku 600 mg/m² za človeka (glede na AUC), je zolbetuksimab prešel skozi placento. Posledična koncentracija zolbetuksimaba v serumu ploda je bila na 18. dan gestacije višja od koncentracije v serumu matere na 16. dan gestacije. Zolbetuksimab ni povzročil nikakršnih zunanjih ali visceralnih nepravilnosti pri plodu (malformacije ali variacije).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

arginin
fosforjeva kislina (E 338)
saharoza
polisorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta

Rekonstituirana raztopina v viali

Rekonstituirane viala se lahko shranjujejo pri sobni temperaturi (≤ 25 °C) največ 6 ur. Ne zamrzujte jih in ne izpostavljajte jih neposredni sončni svetlobi. Neuporabljene viala z rekonstituirano raztopino, ki so se shranjevale dlje od priporočenega časa shranjevanja, zavržite.

Razredčena raztopina v infuzijski vrečki

Z mikrobiološkega vidika je treba razredčeno raztopino v vrečki dati takoj. Če se ne da takoj, je treba pripravljeno infuzijsko vrečko shranjevati:

- v hladilniku (od 2 °C do 8 °C) največ 24 ur, vključno s trajanjem infundiranja, od konca priprave infuzijske vrečke. Ne zamrzujte;
- pri sobni temperaturi (≤ 25 °C) največ 8 ur, vključno s trajanjem infundiranja, od trenutka, ko se pripravljena infuzijska vrečka vzame iz hladilnika.

Ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi. Neuporabljene pripravljene infuzijske vrečke, ki so se shranjevale dlje od priporočenega časa shranjevanja, zavrzite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vyloy 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

20-ml viala iz stekla tipa I, z varnostno izboklino za evropski trg (European blow-back), s sivim zamaškom iz brombutilne gume in filmom iz etilen-tetrafluoroetilena ter aluminijastim tesnilom z zeleno zaporko.

Vyloy 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

50-ml viala iz stekla tipa I, z varnostno izboklino za evropski trg (European blow-back), s sivim zamaškom iz brombutilne gume in filmom iz etilen-tetrafluoroetilena ter aluminijastim tesnilom z vijolično zaporko.

Pakiranje 100 mg: ena škatla z 1 ali 3 vialami.

Pakiranje 300 mg: ena škatla z 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za pripravo in dajanje

Rekonstitucija v viali z enkratnim odmerkom

- Upoštevajte postopke za ustrezno rokovanje z zdravili proti raku in njihovo odstranjevanje.
- Za rekonstitucijo in pripravo raztopin uporabljajte ustrezno aseptično tehniko.
- Glede na telesno površino bolnika izračunajte priporočeni odmerek, da določite število vial, ki jih potrebujete.
- Vsebino vsake viala rekonstituirajte kot je navedeno spodaj. Če je mogoče, tok sterilne vode za injekcije usmerite vzdolž sten viala, ne pa neposredno na liofilizirani prašek.
 - a. 100 mg viala: počasi dodajte 5 ml sterilne vode za injekcije, da dobite rekonstituirano raztopino, ki vsebuje 20 mg/ml zolbetuksimaba.
 - b. 300 mg viala: počasi dodajte 15 ml sterilne vode za injekcije, da dobite rekonstituirano raztopino, ki vsebuje 20 mg/ml zolbetuksimaba.
- Vsako vialo počasi vrtite, dokler se vsebina povsem ne raztopi. Pustite, da se vsebina rekonstituiranih vial poleže. Raztopino vizualno pregledujte, dokler mehurčki ne izginejo. Viala ne stresajte.

- Raztopino vizualno preglejte in preverite, ali je spremenila barvo in ali so v njej delci. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena in brez vidnih delcev. Viala z vidnimi delci ali raztopino, ki je spremenila barvo, zavrzite.
- Glede na izračunano količino odmerka je treba rekonstituirano raztopino iz vial takoj dodati v infuzijsko vrečko. To zdravilo ne vsebuje konzervansa. Če se ne uporabi takoj, za shranjevanje rekonstituiranih vial glejte poglavje 6.3.

Redčenje v infuzijski vrečki

- Iz vial odvzemite izračunano količino odmerka rekonstituirane raztopine in jo prenesite v infuzijsko vrečko.
- Razredčite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje. Infuzijska vrečka mora biti dovolj velika, da se lahko z redčilom doseže končna koncentracija 2 mg/ml zolbetuksimaba.

Razredčena raztopina za dajanje odmerka zolbetuksimaba je združljiva z vrečkami za intravensko infuzijo, ki vsebujejo polietilen (PE), polipropilen (PP), polivinilklorid (PVC) z mehčalcem (di-(2-etilheksil) ftalat (DEHP) ali trioktil trimelitat (TOTM)), kopolimer etilen propilena, kopolimer etilen-vinil acetata (EVA), PP in kopolimer stiren-etilen-butilen-stirena, ali steklom (steklenička za uporabo pri dajanju) in infuzijskimi cevkami, ki vsebujejo PE, poliuretan (PU), PVC z mehčalcem (DEHP, TOTM ali di(2-etilheksil) tereftalat), polibutadien (PB) ali PP, modificiran z elastomerom, skupaj s filtrirnimi membranami v cevkah (velikost por 0,2 µm), ki vsebujejo polietersulfon (PES) ali polisulfon.

- Razredčeno raztopino zmešajte z nežnim obračanjem. Vrečke ne stresajte.
- Infuzijsko vrečko pred uporabo vizualno preglejte in preverite, ali so v njej delci. Razredčena raztopina ne sme vsebovati vidnih delcev. Infuzijske vrečke ne uporabite, če opazite delce.
- Neuporabljeni količini v vialah z enkratnim odmerkom zavrzite.

Dajanje

- Po isti infuzijski cevki ne dajajte hkrati še drugih zdravil.
- Infuzijo po intravenski cevki takoj infundirajte vsaj 2 uri. Ne infundirajte je kot intravenski potisk ali bolus.

S pripomočki za prenos zaprtega sistema, ki vsebujejo PP, PE, nerjavno jeklo, silikon (guma/olje/smola), polizopren, PVC z mehčalcem (TOTM), kopolimer akrilonitril-butaiden-stirena (ABS), kopolimer metil metakrilat-ABS, termoplastični elastomer, politetrafluoroetilen, polikarbonat, PES, akrilni kopolimer, polibutilen tereftalat, PB ali kopolimer EVA, niso opazili nobenih inkompatibilnosti.

S pripomočkom za osrednji dostop, ki vsebuje silikonsko gumo, titanovo zlitino ali PVC z mehčalcem (TOTM), niso opazili nobenih inkompatibilnosti.

- Za uporabo med dajanjem se priporočajo linijski filtri (velikost por 0,2 µm z zgoraj navedenimi materiali).
- Če se infuzija ne da takoj, za shranjevanje pripravljene infuzijske vrečke glejte poglavje 6.3.

Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

EU/1/24/1856/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. september 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC , ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vyloy 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
zolbetuksimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška vsebuje 100 mg zolbetuksimaba.
1 ml raztopine po rekonstituciji vsebuje 20 mg zolbetuksimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje arginin, fosforjevo kislino (E 338), saharozo in polisorbat 80 (E 433).

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

3 viala

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Ne stresajte.
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemska

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA VIALE****1. IME ZDRAVILA**

Vyloy 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
zolbetuksimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg zolbetuksimaba.
1 ml raztopine po rekonstituciji vsebuje 20 mg zolbetuksimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje arginin, E 338, saharozo in E 433.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za i.v. uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Ne stresajte.
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vyloy 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
zolbetuksimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška vsebuje 300 mg zolbetuksimaba.
1 ml raztopine po rekonstituciji vsebuje 20 mg zolbetuksimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje arginin, fosforjevo kislino (E 338), saharozo in polisorbat 80 (E 433).

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Ne stresajte.
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemska

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/24/1856/003

13. BATCH NUMBER<, DONATION AND PRODUCT CODES>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA VIALE****1. IME ZDRAVILA**

Vyloy 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
zolbetuksimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 300 mg zolbetuksimaba.
1 ml raztopine po rekonstituciji vsebuje 20 mg zolbetuksimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje arginin, E 338, saharozo in E 433.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za i.v. uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Ne stresajte.
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1856/003

13. BATCH NUMBER<, DONATION AND PRODUCT CODES>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vyloy 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje Vyloy 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje zolbetuksimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vam dajo zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vyloy in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam dajo zdravilo Vyloy
3. Kako se daje zdravilo Vyloy
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vyloy
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vyloy in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Vyloy vsebuje učinkovino zolbetuksimab, ki je monoklonsko protitelo, ki lahko prepozna določene rakave celice in se pritrdi nanje. Ko se zdravilo pritrdi na te rakave celice, jih imunski sistem napade in ubije.

To zdravilo se uporablja za zdravljenje odraslih z rakom želodca ali ezofagogastričnega stika. Ezofagogastrični stik je mesto, na katerem požiralnik preide v želodec.

To zdravilo se daje bolnikom s tumorji, pozitivnimi na beljakovino, ki se imenuje *klavdin 18.2* (*CLDN18.2*) (kar pomeni, da celice tvorijo beljakovino), in negativnimi na beljakovino, ki se ji reče receptor humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2) (kar pomeni, da celice ne tvorijo beljakovine oziroma jo tvorijo v majhni količini). Daje se bolnikom, pri katerih se je rak želodca ali ezofagogastričnega stika razširil na druge dele telesa ali ga ni mogoče odstraniti s kirurškim posegom.

To zdravilo se daje v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, ki vsebujejo fluoropirimidin in/ali platino. Pomembno je, da tudi za ta druga zdravila preberete ustrezna navodila za uporabo. Če imate kakršna koli vprašanja glede teh zdravil, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden vam dajo zdravilo Vyloy

Zdravila Vyloy vam ne smejo dati

- če ste alergični na zolbetuksimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vam dajo to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom, ker lahko povzroči:

- **alergijske (preobčutljivostne) reakcije, vključno z anafilaksijo.** Med infuzijo ali po njej lahko pride do resnih alergijskih reakcij. Takoj obvestite zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč, če imate katerega od naslednjih simptomov resne alergijske reakcije:
 - srbeči, otekli rožnati ali rdeči predeli na koži (koprivnica),
 - kašelj, ki vztraja,
 - težave z dihanjem, kot je piskajoče dihanje, ali
 - tiščanje v grlu/sprememba glasu;
- **reakcije, povezane z infuzijo.** Med infuzijo ali po njej lahko pride do hudih reakcij, povezanih z infuzijo (kapalna infuzija). Takoj obvestite zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč, če imate katerega od naslednjih simptomov reakcije, povezane z infuzijo:
 - slabost,
 - bruhanje,
 - bolečina v želodcu,
 - povečano slinjenje (hipersekrecija sline),
 - povišana telesna temperatura,
 - neprijeten občutek v prsnem košu,
 - mrzlica ali tresenje,
 - bolečina v hrbtu,
 - kašelj ali
 - visok krvni tlak (hipertenzija);
- **slabost in bruhanje.** Če vam je slabo, pred začetkom infuzije obvestite zdravnika. Slabost in bruhanje sta med zdravljenjem zelo pogosta in včasih huda. Zdravnik vam pred vsako infuzijo lahko da zdravilo za lajšanje slabosti in bruhanja.

Takoj obvestite zdravnika, če imate katerega od teh znakov ali simptomov oziroma če se poslabšajo. Zdravnik vam lahko:

- da druga zdravila za zmanjšanje simptomov ali preprečevanje zapletov;
- zmanjša hitrost dajanja infuzije; ali
- za nekaj časa ali povsem zaustavi zdravljenje.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Vyloy ni ustrezno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, ker ga pri tej starostni skupini niso proučevali za zdravljenje raka želodca ali ezofagogastričnega stika.

Druga zdravila in zdravilo Vyloy

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili brez recepta.

Nosečnost

Zdravilo Vyloy se ne sme uporabljati, če ste noseči, razen če to posebej priporoči zdravnik. Ni znano, ali bo to zdravilo škodovalo nerojenemu otroku. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Dojenje

Dojenje med zdravljenjem z zdravilom Vyloy ni priporočljivo. Ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko. Če dojite ali nameravate dojiti, obvestite zdravnika.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Malo je verjetno, da bi zdravilo Vyloy vplivalo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo Vyloy vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 1,05 mg polisorbata 80 v enem odmerku zdravila Vyloy 100 mg in 3,15 mg polisorbata 80 v enem odmerku zdravila Vyloy 300 mg. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Če imate znane alergije, obvestite zdravnika.

Infuzija zdravila Vyloy vsebuje natrij

To zdravilo ne vsebuje natrija, vendar se za redčenje tega zdravila pred infundiranjem uporabi raztopina soli. Če ste na dieti z omejenim vnosom soli, se posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako se daje zdravilo Vyloy

Zdravilo Vyloy boste prejeli v bolnišnici ali kliniki pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka. To zdravilo boste prejeli v veno z intravensko infuzijo (kapalna infuzija), ki bo trajala vsaj 2 uri.

Koliko zdravila Vyloy boste prejeli

Zdravnik bo določil, koliko tega zdravila boste prejeli. To zdravilo boste običajno prejeli na vsaka 2 ali 3 tedne, odvisno od drugih zdravil proti raku, ki jih izbere zdravnik. Zdravnik bo določil, koliko zdravljenj potrebujete.

Če izpustite odmerek zdravila Vyloy

Zelo pomembno je, da ne izpustite odmerka tega zdravila. Če izpustite obisk, čim prej pokličite zdravnika in se naročite na drug termin.

Če ste prenehali zdravljenje z zdravilom Vyloy

Ne prenehajte zdravljenja s tem zdravilom, razen če ste se o tem pogovorili z zdravnikom. S prenehanjem zdravljenja lahko zdravilo preneha učinkovati.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri možni neželeni učinki so lahko resni:

- **Preobčutljivostne (alergijske) reakcije (vključno s preobčutljivostjo in anafilaktično reakcijo) – pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov). Takoj obvestite zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč, če imate katerega od teh simptomov resne alergijske reakcije: srbeči, otekli rožnati ali rdeči predeli na koži (koprivnica), kašelj, ki vztraja, težave z dihanjem, kot je piskajoče dihanje ali tiščanje v grlu/sprememba glasu.
- **Reakcija, povezana z infuzijo – pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov). Takoj obvestite zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč, če imate katerega od teh simptomov reakcije, povezane z infuzijo: slabost, bruhanje, bolečina v želodcu, povečano slinjenje (hipersekrecija slin), povišana telesna temperatura, neprijeten občutek v prsnem košu, mrzlica ali tresenje, bolečina v hrbtu, kašelj ali visok krvni tlak (hipertenzija).
- **Slabost in bruhanje – zelo pogosti** (pojavita se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov). Obvestite zdravnika, če se ta simptoma ne odpravita ali se poslabšata.

Drugi možni neželeni učinki:

Če ti neželeni učinki postanejo hudi, obvestite zdravnika.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšan apetit
- nizko število levkocitov
- nizke ravni albumina v krvi (hipoalbuminemija)
- otekanje spodnjega dela nog ali dlani (periferni edem)
- zmanjšana telesna teža
- povišana telesna temperatura (pireksija)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- prebavne motnje (dispepsija)
- povečano slinjenje (hipersekrecija slin)
- povišan krvni tlak (hipertenzija)
- mrzlica

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vyloy

Za ustrezno shranjevanje tega zdravila in odstranjevanje neuporabljenega zdravila je odgovoren zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra. Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neuporabljene količine v vialah z enkratnim odmerkom ne shranite za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vyloy

- Učinkovina je zolbetuksimab.
- Ena 100-miligramska viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg zolbetuksimaba.
- Ena 300-miligramska viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 300 mg zolbetuksimaba.
- 1ml raztopine po rekonstituciji vsebuje 20 mg zolbetuksimaba.
- Druge sestavine zdravila so arginin, fosforjeva kislina (E 338), saharoza in polisorbit 80 (E 433) (glejte poglavje 2 »Zdravilo Vyloy vsebuje polisorbit 80«).

Izgled zdravila Vyloy in vsebina pakiranja

Vyloy prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je bel do belkast liofiliziran prašek.

Zdravilo Vyloy je na voljo v škatli z 1 ali 3 steklenimi vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemska

Proizvajalec

Astellas Ireland Co. Limited

Killorglin

Co Kerry

V93 FC86

Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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.

Portugal

Astellas Farma, Lda.

Tél: +33 (0)1 55917500

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/YYYY

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za pripravo in dajanje

Rekonstitucija v viali z enkratnim odmerkom

- Upoštevajte postopke za ustrezno rokovanje z zdravili proti raku in njihovo odstranjevanje.
- Za rekonstitucijo in pripravo raztopin uporabljajte ustrezno aseptično tehniko.
- Glede na telesno površino bolnika izračunajte priporočeni odmerki, da določite število vial, ki jih potrebujete.
- Vsebinsko vsake viala rekonstituirajte kot je navedeno spodaj. Če je mogoče, tok sterilne vode za injekcije usmerite vzdolž sten vial, ne pa neposredno na liofilizirani prašek.
 - a. 100 mg viala: počasi dodajte 5 ml sterilne vode za injekcije, da dobite rekonstituirano raztopino, ki vsebuje 20 mg/ml zolbetuksimaba.

- b. 300 mg viala: počasi dodajte 15 ml sterilne vode za injekcije, da dobite rekonstituirano raztopino, ki vsebuje 20 mg/ml zolbetuksimaba.
- Vsako vialo počasi vrtite, dokler se vsebina povsem ne raztopi. Pustite, da se vsebina rekonstituiranih vial poleže. Raztopino vizualno pregledujte, dokler mehurčki ne izginejo. Vial(e) ne stresajte.
 - Raztopino vizualno preglejte in preverite, ali je spremenila barvo in ali so v njej delci. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena in brez vidnih delcev. Viale z vidnimi delci ali raztopino, ki je spremenila barvo, zavrzite.
 - Glede na izračunano količino odmerka je treba rekonstituirano raztopino iz vial takoj dodati v infuzijsko vrečko. To zdravilo ne vsebuje konzervansa.

Redčenje v infuzijski vrečki

- Iz vial odvzemite izračunano količino odmerka rekonstituirane raztopine in jo prenesite v infuzijsko vrečko.
- Razredčite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje. Infuzijska vrečka mora biti dovolj velika, da se lahko z redčilom doseže končna koncentracija 2 mg/ml zolbetuksimaba.

Razredčena raztopina za dajanje odmerka zolbetuksimaba je združljiva z vrečkami za intravensko infuzijo, ki vsebujejo polietilen (PE), polipropilen (PP), polivinilklorid (PVC) z mehčalcem (di-(2-etilheksil) ftalat (DEHP) ali trioktil trimelitat (TOTM)), kopolimer etilen propilena, kopolimer etilen-vinil acetata (EVA), PP in kopolimer stiren-etilen-butilen-stirena, ali steklom (steklenička za uporabo pri dajanju) in infuzijskimi cevkami, ki vsebujejo PE, poliuretan (PU), PVC z mehčalcem (DEHP, TOTM ali di(2-etilheksil) tereftalat), polibutadien (PB) ali PP, modificiran z elastomerom, skupaj s filtrirnimi membranami v cevkah (velikost por 0,2 µm), ki vsebujejo polietersulfon (PES) ali polisulfon.

- Razredčeno raztopino zmešajte z nežnim obračanjem. Vrečke ne stresajte.
- Infuzijsko vrečko pred uporabo vizualno preglejte in preverite, ali so v njej delci. Razredčena raztopina ne sme vsebovati vidnih delcev. Infuzijske vrečke ne uporabite, če opazite delce.
- Neuporabljen količino v vialah z enkratnim odmerkom zavrzite.

Dajanje

- Po isti infuzijski cevki ne dajajte hkrati še drugih zdravil.
- Infuzijo po intravenski cevki takoj infundirajte vsaj 2 uri. Ne infundirajte je kot intravenski potisk ali bolus.

S pripomočki za prenos zaprtega sistema, ki vsebujejo PP, PE, nerjavno jeklo, silikon (guma/olje/smola), poliizopren, PVC z mehčalcem (TOTM), kopolimer akrilonitril-butaiden-stirena (ABS), kopolimer metil metakrilat-ABS, termoplastični elastomer, politetrafluoroetilen, polikarbonat, PES, akrilni kopolimer, polibutilen tereftalat, PB ali kopolimer EVA, niso opazili nobenih inkompatibilnosti.

S pripomočkom za osrednji dostop, ki vsebuje silikonsko gumo, titanovo zlitino ali PVC z mehčalcem (TOTM), niso opazili nobenih inkompatibilnosti.

- Za uporabo med dajanjem se priporočajo linijski filtri (velikost por 0,2 µm z zgoraj navedenimi materiali).

Odstranjevanje

Zdravilo Vyloy je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljenno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.