

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vyloy 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Vyloy 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vyloy 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 100 mg zolbetuksimaba.

Vyloy 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 300 mg zolbetuksimaba.

Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 20 mg zolbetuksimaba.

Zolbetuksimab je proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedan ml koncentrata sadrži 0,21 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vyloy je u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu indiciran za prvu liniju liječenja lokalno uznapredovalog neoperabilnog ili metastatskog HER2-negativnog adenokarcinoma želuca ili gastroezofagealnog spoja u odraslih bolesnika čiji su tumori pozitivni na kladin (CLDN) 18.2 (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba propisati, započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju tumora. Trebaju biti dostupni resursi za zbrinjavanje reakcija preosjetljivosti i/ili anafilaktičkih reakcija.

Odabir bolesnika

Podobni bolesnici trebaju imati pozitivan tumorski status za CLDN18.2 definiran kao $\geq 75\%$ tumorskih stanica koje pokazuju umjereno do jako membransko CLDN18 imunohistokemijsko obojenje, procijenjen IVD uređajem s oznakom CE s odgovarajućom predviđenom namjenom. Ako nije dostupan IVD uređaj s oznakom CE, potrebno je upotrijebiti drugi validirani test.

Doziranje

Prije primjene

Ako se u bolesnika javi mučnina i/ili povraćanje prije primjene zolbetuksimaba, simptome treba smanjiti na ≤ 1 . stupanj prije primjene prve infuzije.

Prije svake infuzije zolbetuksimaba bolesnicima treba primijeniti premedikaciju kombinacijom antiemetika (npr. blokatori NK-1 receptora i 5-HT3 receptora, kao i drugi lijekovi kako je indicirano).

Premedikacija kombinacijom antiemetika važna je za zbrinjavanje mučnine i povraćanja kako bi se spriječilo rano obustavljanje liječenja zolbetuksimabom (vidjeti dio 4.4). Može se razmotriti i premedikacija sistemskim kortikosteroidima u skladu s lokalnim smjernicama za liječenje, posebice prije prve infuzije zolbetuksimaba.

Preporučena doza

Preporučena doza izračunava se prema površini tijela (engl. *body surface area*, BSA) za udarnu dozu zolbetuksimaba i doze održavanja, kako je navedeno u tablici 1.

Tablica 1. Preporučena doza zolbetuksimaba na temelju BSA-e

Jednokratna udarna doza	Doze održavanja	Trajanje terapije
U 1. ciklusu, 1. dan ^a , 800 mg/m ² intravenski Primijeniti zolbetuksimab u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu (vidjeti dio 5.1). ^b	Započinje 3 tjedna nakon jednokratne udarne doze, 600 mg/m ² intravenski svaka 3 tjedna ili Započinje 2 tjedna nakon jednokratne udarne doze, 400 mg/m ² intravenski svaka 2 tjedna Primijeniti zolbetuksimab u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu (vidjeti dio 5.1). ^b	Do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

a Trajanje ciklusa zolbetuksimaba utvrđuje se na temelju odgovarajuće osnovne kemoterapije (vidjeti dio 5.1).

b Za informacije o doziranju kemoterapije vidjeti informacije o lijeku za kemoterapiju koja sadrži fluoropirimidin ili platinu.

Prilagodbe doze

Ne preporučuje se smanjenje doze zolbetuksimaba. Nuspojave zolbetuksimaba zbrinjavaju se smanjenjem brzine, privremenim prekidom i/ili obustavom infuzije, kako je navedeno u tablici 2.

Tablica 2. Prilagodbe doze zolbetuksimaba

Nuspojava	Težina ^a	Prilagodba doze
Reakcije preosjetljivosti	Anafilaktička reakcija, sumnje na anafilaksiju, 3. ili 4. stupanj	Odmah zaustaviti infuziju i trajno je obustaviti.
	2. stupanj	Prekinuti davanje infuzije dok se nuspojave ne poboljšaju na ≤ 1. stupanj, zatim nastaviti pri smanjenoj brzini ^b infuzije za preostalu infuziju. Za sljedeću infuziju primijeniti premedikaciju antihistaminicima prema brzinama infuzije navedenima u tablici 3.
Reakcije povezane s infuzijom	3. ili 4. stupanj	Odmah zaustaviti infuziju i trajno je obustaviti.
	2. stupanj	Prekinuti infuziju dok se nuspojave ne poboljšaju na ≤ 1. stupanj, zatim nastaviti pri smanjenoj brzini ^b infuzije za preostalu infuziju. Za sljedeću infuziju primijeniti premedikaciju antihistaminicima prema brzinama infuzije navedenima u tablici 3.
Mučnina	2. ili 3. stupanj	Prekinuti infuziju dok se nuspojave ne poboljšaju na ≤ 1. stupanj, zatim nastaviti pri smanjenoj brzini ^b infuzije za preostalu infuziju. Sljedeću infuziju primijeniti prema brzinama infuzije navedenima u tablici 3.
Povraćanje	4. stupanj	Trajno obustaviti.
	2. ili 3. stupanj	Prekinuti davanje infuzije dok se nuspojave ne poboljšaju na ≤ 1. stupanj, zatim nastaviti pri smanjenoj brzini ^b infuzije za preostalu infuziju. Sljedeću infuziju primijeniti prema brzinama infuzije navedenima u tablici 3.

- a Stupanj toksičnosti je određen prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE), verzija 4.03, pri čemu 1. stupanj predstavlja blage nuspojave, 2. stupanj umjerene, 3. stupanj teške, dok 4. stupanj predstavlja nuspojave opasne za život.
- b Smanjenu brzinu infuzije potrebno je utvrditi prema kliničkoj prosudbi liječnika na temelju podnošljivosti kod bolesnika, težine toksičnosti i prethodno podnošljivoj brzini infuzije (vidjeti dio 4.4 za preporuke o praćenju bolesnika).

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2). Podaci o bolesnicima u dobi od 75 godina i više koji su primili zolbetuksimab su ograničeni.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (klirens kreatinina [engl. *creatinine clearance*, CrCL] ≥ 60 do < 90 ml/min) ili umjerenim (CrCL ≥ 30 do < 60 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega. Nije utvrđena preporuka za doziranje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL ≥ 15 do < 30 ml/min) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin [UB] \leq gornje granice normale [GGN] i aspartat aminotransferaza [AST] $>$ GGN ili UB > 1 do $1,5 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a). Nije utvrđena preporuka za doziranje u bolesnika s umjerenim (UB $> 1,5$ do $3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) ili teškim (UB > 3 do $10 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene zolbetuksimaba u pedijatrijskoj populaciji u liječenju adenokarcinoma želuca ili gastroezofagealnog spoja.

Način primjene

Zolbetuksimab je namijenjen za intravensku primjenu. Preporučena doza primjenjuje se intravenskom infuzijom tijekom najmanje 2 sata. Lijek se ne smije primijeniti kao intravenska injekcija ili bolus injekcija.

Ako se zolbetuksimab i kemoterapija koja sadrži fluoropirimidin i platinu primjenjuju isti dan, prvo se mora primijeniti zolbetuksimab.

Kako bi se minimalizirale potencijalne nuspojave, preporučuje se da se svaka infuzija započne pri nižoj brzini tijekom 30 – 60 minuta te da se brzina postupno povećava koliko je podnošljivo tijekom primjene infuzije (vidjeti tablicu 3).

Ako vrijeme infuzije premaši preporučeno vrijeme čuvanja pri sobnoj temperaturi (≤ 25 °C tijekom 8 sati od završetka pripreme otopine za infuziju), vrećica za infuziju mora se baciti i treba pripremiti novu vrećicu za infuziju kako bi se nastavila infuzija (vidjeti dio 6.3 za preporučeno vrijeme čuvanja).

Tablica 3. Preporučene brzine infuzije za svaku infuziju zolbetuksimaba

Doza zolbetuksimaba		Brzina infuzije	
		Prvih 30 – 60 minuta	Preostalo vrijeme infuzije ^b
Jednokratna udarna doza (1. ciklus, 1. dan) ^a	800 mg/m ²	75 mg/m ² /sat	150 – 300 mg/m ² /sat
Doze održavanja	600 mg/m ² svaka 3 tjedna ili	75 mg/m ² /sat ili	150 – 300 mg/m ² /sat ili
	400 mg/m ² svaka 2 tjedna	50 mg/m ² /sat	100 – 200 mg/m ² /sat

a Trajanje ciklusa zolbetuksimaba utvrđuje se na temelju odgovarajuće osnovne kemoterapije (vidjeti dio 5.1).

b Ako se nakon 30 – 60 minuta ne pojave nuspojave, brzina infuzije može se povećati koliko je podnošljivo.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičku reakciju i preosjetljivost na lijek, javile su se kod bolesnika liječenih zolbetuksimabom u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu tijekom kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba nadzirati tijekom i nakon infuzije zolbetuksimaba (najmanje 2 sata ili dulje ako je klinički indicirano) radi moguće pojave reakcija preosjetljivosti sa simptomima i znakovima koji su vrlo sugestivni za anafilaksiju (urtikarija, ponavljajući kašalj, piskanje pri disanju i stezanje u grlu/promjena glasa).

Reakcije preosjetljivosti treba zbrinuti u skladu s prilagodbama doze, kako je preporučeno u tablici 2.

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom (engl. *infusion-related reactions*, IRR) javile su se tijekom kliničkih ispitivanja sa zolbetuksimabom u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba nadzirati radi moguće pojave znakova i simptoma reakcija povezanih s infuzijom, uključujući mučninu, povraćanje, bol u abdomenu, hipersekreciju sline, pireksiju, nelagodu u prsištu, zimicu, bol u leđima, kašalj i hipertenziju. Ti znakovi i simptomi uobičajeno su reverzibilni nakon privremenog prekida primjene infuzije.

Reakcije povezane s infuzijom treba zbrinuti u skladu s prilagodbama doze, kako je preporučeno u tablici 2.

Mučnina i povraćanje

Tijekom kliničkih ispitivanja najčešće primijećene gastrointestinalne nuspojave primjene zolbetuksimaba u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu bili su mučnina i povraćanje (vidjeti dio 4.8).

Kako bi se spriječili mučnina i povraćanje, preporučuje se premedikacija kombinacijom antiemetika prije svake infuzije zolbetuksimaba (vidjeti dio 4.2).

Tijekom i nakon infuzije bolesnike treba nadzirati i zbrinjavati primjenom standardne skrbi, uključujući antiemetike ili nadoknadu tekućine, kako je klinički indicirano.

Mučninu i povraćanje treba zbrinuti u skladu s prilagodbama doze, kako je preporučeno u tablici 2.

Mjere ublažavanja prije započinjanja liječenja zolbetuksimabom

Prije liječenja zolbetuksimabom u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu liječnici koji propisuju liječenje trebali bi procijeniti rizik od gastrointestinalne toksičnosti za svakog bolesnika pojedinačno. Važno je proaktivno zbrinjavati mučninu i povraćanje kako bi se ublažio mogući rizik od smanjenog izlaganja zolbetuksimabu i/ili kemoterapiji.

Kako bi se spriječili mučnina i povraćanje preporučuje se premedikacija kombinacijom antiemetika prije svake infuzije zolbetuksimaba. Tijekom infuzije važno je pažljivo nadzirati bolesnike i

zbrinjavati gastrointestinalne toksičnosti privremenim prekidom infuzije i/ili smanjenjem brzine infuzije kako bi se minimizirao rizik od ozbiljnih nuspojava ili rane obustave liječenja. Tijekom i nakon infuzije bolesnike je potrebno pratiti i zbrinjavati primjenom standardne skrbi, uključujući antiemetike ili nadoknadu tekućine, kako je klinički indicirano.

Bolesnici isključeni iz kliničkih ispitivanja

Bolesnici su isključeni iz kliničkih ispitivanja ako su imali sindrom potpune ili djelomične opstrukcije izlaznog dijela želuca, pozitivan test na infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili poznatu aktivnu infekciju hepatitisom B ili C, značajnu kardiovaskularnu bolest (npr. kongestivno zatajenje srca III. ili IV. stupnja prema Njujorškom kardiološkom društvu [engl. *New York Heart Association*, NYHA], anamneza značajnih ventrikularnih aritmija, QTc interval > 450 ms za muškarce; > 470 ms za žene) ili anamnezu metastaza u središnjem živčanom sustavu.

Informacije o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži 1,05 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 100 mg odnosno 3,15 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 300 mg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek ne sadrži natrij, međutim 9 mg/ml (0,9 %) otopina natrijeva klorida za infuziju upotrebljava se za razrjeđivanje zolbetuksimaba prije primjene i to je potrebno uzeti u obzir u kontekstu dnevnog unosa natrija za bolesnika.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena farmakokinetička ispitivanja interakcije lijekova s zolbetuksimabom. Budući da se zolbetuksimab uklanja iz cirkulacije katabolizmom, ne očekuju se metaboličke interakcije lijek-lijek.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Kao mjera opreza, ženama reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju kako bi se spriječila trudnoća tijekom liječenja.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni zolbetuksimaba u trudnica. Nisu primijećene nuspojave u ispitivanju reprodukcije i razvoja životinja kod intravenske primjene zolbetuksimaba u skotnih miševa tijekom organogeneze (vidjeti dio 5.3). Zolbetuksimab se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako korist primjene nadmašuje potencijalni rizik.

Dojenje

Nema podataka o prisutnosti zolbetuksimaba u majčinom mlijeku, utjecaju na dojenčad ili utjecaju na stvaranje mlijeka. Budući da je poznato da se protutijela mogu izlučiti u majčino mlijeko i s obzirom na potencijalne ozbiljne nuspojave kod dojenčadi, dojenje se ne preporučuje tijekom liječenja zolbetuksimabom.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja za procjenu utjecaja zolbetuksimaba na plodnost. Stoga je utjecaj zolbetuksimaba na plodnost u muškaraca i žena nepoznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zolbetuksimab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave kod primjene zolbetuksimaba bile su mučnina (77,2 %), povraćanje (66,9 %), smanjen apetit (42 %), neutropenija (30,7 %), smanjen broj neutrofila (28,4 %), smanjena tjelesna težina (21,9 %), pireksija (17,4 %), hipoalbuminemija (17,1 %), periferni edem (13,9 %), hipertenzija (9 %), dispepsija (7,8 %), zimica (5,2 %), hipersekrecija slina (3,8 %), reakcije povezane s infuzijom (3,2 %) i preosjetljivost na lijek (1,6 %).

Ozbiljne nuspojave pojavile su se u 45 % bolesnika liječenih zolbetuksimabom. Najčešće ozbiljne nuspojave bile su povraćanje (6,8 %), mučnina (4,9 %) i smanjen apetit (1,9 %).

U dvadeset posto bolesnika obustavljena je primjena zolbetuksimaba zbog nuspojava; najčešće nuspojave koje su dovele do obustave primjene bile su povraćanje (3,8 %) i mučnina (3,3 %).

Nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene zolbetuksimaba pojavile su se u 60,9 % bolesnika; najčešće nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene bile su povraćanje (26,6 %), mučnina (25,5 %), neutropenija (9,8 %), smanjen broj neutrofila (5,9 %), hipertenzija (3,2 %), zimica (2,2 %), reakcije povezane s infuzijom (1,6 %), smanjen apetit (1,6 %) i dispepsija (1,1 %).

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava temelji se na dvama ispitivanjima faze 2 i dvama ispitivanjima faze 3 u 631 bolesnika koji su primili najmanje jednu dozu zolbetuksimaba od 800 mg/m² kao udarnu dozu, nakon čega je uslijedila doza održavanja od 600 mg/m² svaka 3 tjedna u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu. Bolesnici su bili izloženi zolbetuksimabu u medijanu trajanja od 171 dan (raspon: od 1 do 1791 dan).

Nuspojave primijećene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u ovom dijelu prema kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 4. Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Neutropenija	Vrlo često
	Smanjen broj neutrofila	
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost na lijek	Često
	Anafilaktička reakcija	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoalbuminemija	Vrlo često
	Smanjen apetit	
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija	Često
Poremećaji probavnog sustava	Povraćanje	Vrlo često
	Mučnina	
	Dispepsija	Često
	Hipersekrecija slina	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija	Vrlo često
	Periferni edem	
	Zimica	Često

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Pretrage	Smanjena tjelesna težina	Vrlo često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Reakcije povezane s infuzijom	Često

Opis odabranih nuspojava

Reakcije preosjetljivosti

U integriranoj analizi sigurnosti primjene, anafilaktička reakcija i preosjetljivost na lijek svih stupnjeva težine pojavile su se kod primjene zolbetuksimaba u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu pri učestalosti od 0,5 % odnosno 1,6 %.

Teška (3. stupanj) anafilaktička reakcija i preosjetljivost na lijek pojavile su se kod primjene zolbetuksimaba u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu pri učestalosti od 0,5 % i 0,2 %.

Anafilaktička reakcija dovela je do trajne obustave primjene zolbetuksimaba u 0,3 % bolesnika. Do privremenog prekida primjene zolbetuksimaba zbog preosjetljivosti na lijek došlo je u 0,3 % bolesnika. Brzina infuzije zolbetuksimaba ili kemoterapije koja sadrži fluoropirimidin i platinu smanjena je u 0,2 % bolesnika zbog preosjetljivosti na lijek.

Reakcija povezana s infuzijom

U integriranoj analizi sigurnosti primjene, reakcija povezana s infuzijom svih stupnjeva težine pojavila se kod primjene zolbetuksimaba u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu pri učestalosti od 3,2 %.

Teška (3. stupanj) reakcija povezana s infuzijom pojavila se u 0,5 % bolesnika liječenih zolbetuksimabom u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu.

Reakcija povezana s infuzijom dovela je do trajne obustave primjene zolbetuksimaba u 0,5 % bolesnika, a do privremenog prekida primjene u 1,6 % bolesnika. Brzina infuzije zolbetuksimaba ili kemoterapije koja sadrži fluoropirimidin i platinu smanjena je u 0,3 % bolesnika zbog reakcija povezanih s infuzijom.

Mučnina i povraćanje

U integriranoj analizi sigurnosti primjene, mučnina i povraćanje svih stupnjeva pojavili su se kod primjene zolbetuksimaba u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu pri učestalosti od 77,2 % odnosno 66,9 %. Mučnina i povraćanje pojavili su se češće tijekom prvog ciklusa liječenja, ali je učestalost smanjena tijekom naknadnih ciklusa liječenja. Medijan vremena do početka mučnine i povraćanja iznosio je 1 dan kod primjene zolbetuksimaba u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu. Medijan trajanja mučnine bio je 3 dana, a povraćanja 1 dan kod primjene zolbetuksimaba u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu.

Teška (3. stupanj) mučnina i povraćanje pojavili su se kod primjene zolbetuksimaba u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži fluoropirimidin i platinu pri učestalosti od 11,6 % i 13,6 %.

Mučnina je dovela do trajne obustave primjene zolbetuksimaba u 3,3 % bolesnika, a do privremenog prekida primjene u 25,5 % bolesnika. Povraćanje je dovelo do trajne obustave primjene zolbetuksimaba u 3,8 % bolesnika, a do privremenog prekida primjene u 26,6 % bolesnika. Brzina infuzije zolbetuksimaba ili kemoterapije koja sadrži fluoropirimidin i platinu smanjena je u 9,7 % bolesnika koji su imali mučninu i u 7,8 % bolesnika koji su povraćali.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja bolesnika treba pažljivo nadzirati radi moguće pojave nuspojava i primijeniti potporno liječenje ako je prikladno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, druga monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FX31

Mehanizam djelovanja

Zolbetuksimab je kimerno (mišje/ljudsko IgG1) monoklonsko protutijelo usmjereno protiv molekule čvrstog spoja CLDN18.2. Neklinički podaci ukazuju na selektivno vezivanje zolbetuksimaba na stanične linije transficirane s CLDN18.2 ili one koje endogeno ekspimiraju CLDN18.2. Zolbetuksimab dovodi do deplecije stanica pozitivnih na CLDN18.2 putem stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) i citotoksičnosti ovisne o komplementu (engl. *complement-dependent cytotoxicity*, CDC). Za citotoksične lijekove se pokazalo da povećavaju ekspresiju CLDN18.2 u ljudskim stanicama raka i da poboljšavaju ADCC i CDC aktivnosti inducirane zolbetuksimabom.

Farmakodinamički učinci

Na temelju analiza izloženosti i odgovora u pogledu djelotvornosti i sigurnosti u bolesnika s uznapredovalim neoperabilnim ili metastatskim HER2-negativnim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja čiji su tumori pozitivni na CLDN18.2, nema očekivanih klinički značajnih razlika u djelotvornosti ili sigurnosti između doza zolbetuksimaba od 800/400 mg/m² svaka 2 tjedna i 800/600 mg/m² svaka 3 tjedna.

Imunogenost

Na temelju objedinjene analize podataka iz ispitivanja faze 3, ukupna incidencija imunogenosti bila je 9,5 % (46 od 485 bolesnika liječenih zolbetuksimabom u dozi od 800/600 mg/m² svaka tri tjedna u kombinaciji s protokolom mFOLFOX6/CAPOX bili su pozitivni na protutijela na lijek [engl. *anti-drug antibodies*, ADA]). S obzirom na nisku učestalost ADA-a, utjecaj tih protutijela na farmakokinetiku, sigurnost i/ili djelotvornost zolbetuksimaba nije poznat.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Adenokarcinom želuca ili gastroezofagealnog spoja

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

Sigurnost i djelotvornost zolbetuksimaba u kombinaciji s kemoterapijom procijenjene su u dvama ispitivanjima faze 3, dvostruko slijepim, randomiziranim, multicentričnim ispitivanjima u koje su bila uključena 1072 bolesnika s lokalno uznapredovalim neoperabilnim ili metastatskim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja čiji su tumori bili pozitivni na CLDN18.2 i negativni na HER2. Pozitivnost na CLDN18.2 (definirana kao ≥ 75 % tumorskih stanica koje pokazuju umjereno do jako membransko CLDN18 obojenje) utvrđena je imunohistokemijom na uzorcima tkiva tumora želuca ili

gastroezofagealnog spoja od svih bolesnika pomoću VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx testa provedenog u središnjem laboratoriju.

Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 za primjenu zolbetuksimaba u kombinaciji s kemoterapijom (n = 283 u ispitivanju SPOTLIGHT, n = 254 u ispitivanju GLOW) ili placebo u kombinaciji s kemoterapijom (n = 282 u ispitivanju SPOTLIGHT, n = 253 u ispitivanju GLOW). Zolbetuksimab je primijenjen intravenski pri udarnoj dozi od 800 mg/m² (1. dan 1. ciklusa), nakon čega je uslijedila doza održavanja od 600 mg/m² svaka 3 tjedna u kombinaciji s protokolom mFOLFOX6 (oksaliplatin, folinatna kiselina i fluorouracil) ili CAPOX (oksaliplatin i kapecitabin).

Bolesnici u ispitivanju SPOTLIGHT primili su između 1 i 12 terapija protokolom mFOLFOX6 [oksaliplatin u dozi od 85 mg/m², folinatna kiselina (leukovorin ili lokalni ekvivalent) u dozi od 400 mg/m², fluorouracil u dozi od 400 mg/m² primijenjeni kao bolus injekcija i fluorouracil u dozi od 2400 mg/m² primijenjen kao kontinuirana infuzija] koji su primijenjeni 1., 15. i 29. dana 42-dnevnog ciklusa. Nakon 12 terapija, bolesnici su mogli nastaviti s liječenjem zolbetuksimabom, 5-fluorouracilom i folinatnom kiselinom (leukovorin ili lokalni ekvivalent) prema nahođenju ispitivača, sve do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Bolesnici u ispitivanju GLOW primili su između 1 i 8 terapija protokola CAPOX koji je primijenjen 1. dana (oksaliplatin u dozi od 130 mg/m²) te 1. i 14. dana (kapecitabin u dozi od 1000 mg/m²) 21-dnevnog ciklusa. Nakon 8 terapija oksaliplatinom, bolesnici su mogli nastaviti s liječenjem zolbetuksimabom i kapecitabinom prema nahođenju ispitivača, sve do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Početne značajke bile su općenito slične između ispitivanja, osim udjela bolesnika koji potječu iz Azije i onih koji nisu iz Azije u svakom ispitivanju.

U ispitivanju SPOTLIGHT medijan dobi bio je 61 godina (raspon: od 20 do 86); 62 % bili su muškarci; 53 % bijelci, 38 % Azijci; 31 % bilo je iz Azije i 69 % nije bilo iz Azije. Bolesnici su imali početni ECOG (Istočna kooperativna onkološka skupina [engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*]) funkcionalni status 0 (43 %) ili 1 (57 %). Bolesnici su imali srednju vrijednost površine tijela od 1,7 m² (raspon: od 1,1 do 2,5). Medijan vremena od dijagnoze bio je 56 dana (raspon: od 2 do 5366); 36 % imalo je difuznu vrstu tumora, 24 % imalo je intestinalnu vrstu; 76 % imalo je adenokarcinom želuca, 24 % imalo je adenokarcinom gastroezofagealnog spoja; 16 % imalo je lokalno uznapredovalu bolest i 84 % imalo je metastatsku bolest.

U ispitivanju GLOW medijan dobi bio je 60 godina (raspon: od 21 do 83); 62 % bili su muškarci; 37 % bijelci, 63 % Azijci; 62 % bilo je iz Azije i 38 % nije bilo iz Azije. Bolesnici su imali početni ECOG funkcionalni status 0 (43 %) ili 1 (57 %). Bolesnici su imali srednju vrijednost površine tijela od 1,7 m² (raspon: od 1,1 do 2,3). Medijan vremena od dijagnoze bio je 44 dana (raspon: od 2 do 6010); 37 % imalo je difuznu vrstu tumora, 15 % imalo je intestinalnu vrstu; 84 % imalo je adenokarcinom želuca, 16 % imalo je adenokarcinom gastroezofagealnog spoja; 12 % imalo je lokalno uznapredovalu bolest i 88 % imalo je metastatsku bolest.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) kako je prema smjernicama RECIST v1.1 procijenilo neovisno povjerenstvo za procjenu (engl. *independent review committee*, IRC). Ključna sekundarna mjera ishoda za djelotvornost bila je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Druge sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR) kako je procijenio IRC prema smjernicama RECIST v1.1.

U primarnoj analizi (završna za PFS i interim za OS), ispitivanje SPOTLIGHT pokazalo je statistički značajnu korist u PFS-u (kako je procijenio IRC) i OS-u za bolesnike koji su primili zolbetuksimab u kombinaciji s protokolom mFOLFOX6 u usporedbi s bolesnicima koji su primili placebo u kombinaciji s protokolom mFOLFOX6. Omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za PFS bio je 0,751 (95 % CI: 0,598; 0,942; 1-strani P = 0,0066), a HR za OS bio je 0,750 (95 % CI: 0,601; 0,936; 1-strani p = 0,0053).

Ažurirana analiza za PFS i završna analiza za OS za ispitivanje SPOTLIGHT prikazane su u tablici 5, a na slikama 1 do 2 prikazane su Kaplan-Meierove krivulje.

U primarnoj analizi (završna za PFS i interim za OS), ispitivanje GLOW pokazalo je statistički značajnu korist u PFS-u (kako je procijenio IRC) i OS-u za bolesnike koji su primili zolbetuksimab u kombinaciji s protokolom CAPOX u usporedbi s bolesnicima koji su primili placebo u kombinaciji s protokolom CAPOX. Omjer hazarda (HR) za PFS bio je 0,687 (95 % CI: 0,544; 0,866; 1-strani p = 0,0007), a HR za OS bio je 0,771 (95 % CI: 0,615; 0,965; 1-strani p = 0,0118).

Ažurirana analiza za PFS i završna analiza za OS za ispitivanje GLOW prikazane su u tablici 5, a na slikama 3 do 4 prikazane su Kaplan-Meierove krivulje.

Tablica 5. Rezultati djelotvornosti u ispitivanjima SPOTLIGHT i GLOW

Mjera ishoda	SPOTLIGHT ^a		GLOW ^b	
	Zolbetuksimab s protokolom mFOLFOX6 n = 283	Placebo s protokolom mFOLFOX6 n = 282	Zolbetuksimab s protokolom CAPOX n = 254	Placebo s protokolom CAPOX n = 253
Preživljenje bez progresije bolesti				
Broj bolesnika (%) s događajima	159 (56,2)	187 (66,3)	153 (60,2)	182 (71,9)
Medijan u mjesecima (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)
Omjer hazarda (95 % CI) ^{d,e}	0,734 (0,591; 0,910)		0,689 (0,552; 0,860)	
Ukupno preživljenje				
Broj bolesnika (%) s događajima	197 (69,6)	217 (77,0)	180 (70,9)	207 (81,8)
Medijan u mjesecima (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)
Omjer hazarda (95 % CI) ^{d,e}	0,784 (0,644; 0,954)		0,763 (0,622; 0,936)	
Stopa objektivnog odgovora (ORR), trajanje odgovora (DOR)				
ORR (%) (95 % CI) ^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)
DOR medijan u mjesecima (95 % CI) ^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. Završni datum prikupljanja podataka za ispitivanje SPOTLIGHT: 8. rujna 2023., medijan vremena praćenja za skupinu koja je primala zolbetuksimab u kombinaciji s protokolom mFOLFOX6 bio je 18,0 mjeseci.

b. Završni datum prikupljanja podataka za ispitivanje GLOW: 12. siječnja 2024., medijan vremena praćenja za skupinu koja je primala zolbetuksimab u kombinaciji s protokolom CAPOX bio je 20,6 mjeseci.

c. Na osnovi Kaplan-Meierove procjene.

d. Faktori stratifikacije bili su regija, broj metastatskih mjesta, prethodna gastrektomija koristeći tehnologiju interaktivnog odgovora i identifikacijska oznaka ispitivanja (SPOTLIGHT/GLOW).

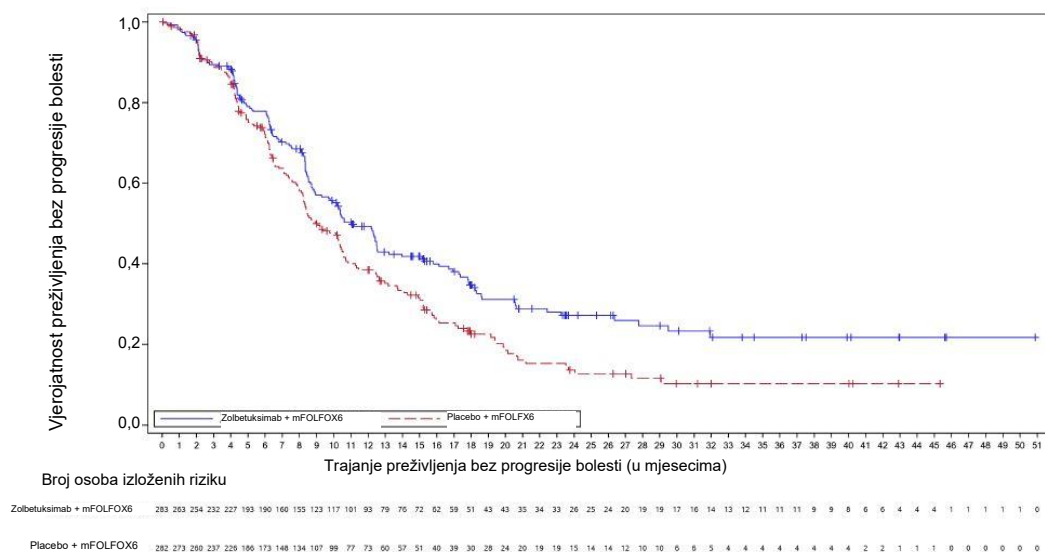
e. Na temelju Coxovog modela proporcionalnih hazarda s liječenjem, regijom, brojem organa s metastatskim mjestima, prethodnom gastrektomijom kao eksplanatornim varijablama i s identifikacijskom oznakom ispitivanja (SPOTLIGHT/GLOW).

f. Na temelju IRC procjene i nepotvrđenih odgovora.

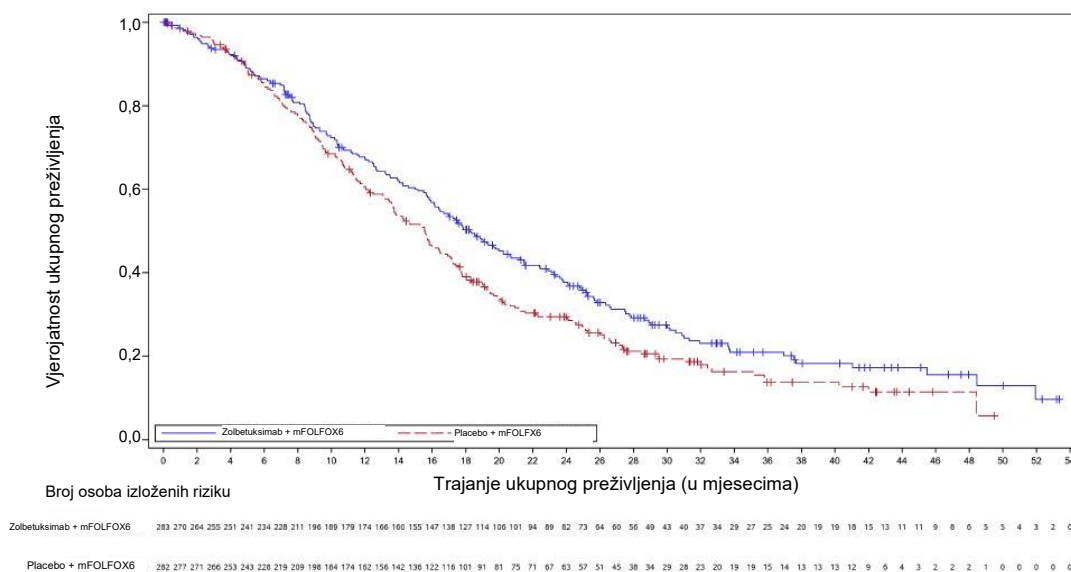
Kombinirana analiza djelotvornosti u ispitivanjima SPOTLIGHT i GLOW za konačni OS i ažurirani PFS rezultirala je medijanom PFS-a (kako je procijenio IRC) od 9,2 mjeseca (95 % CI: 8,4; 10,4) za zolbetuksimab u kombinaciji s protokolom mFOLFOX6/CAPOX u odnosu na 8,2 mjeseca (95 % CI: 7,6; 8,4) za placebo s protokolom mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,712; 95 % CI: 0,610; 0,831] i

medijanom OS-a za zolbetuksimab u kombinaciji s protokolom mFOLFOX6/CAPOX od 16,4 mjeseci (95 % CI: 15,0; 17,9) u odnosu na 13,7 mjeseci (95 % CI: 12,3; 15,3) za placebo s protokolom mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,774; 95 % CI: 0,672; 0,892].

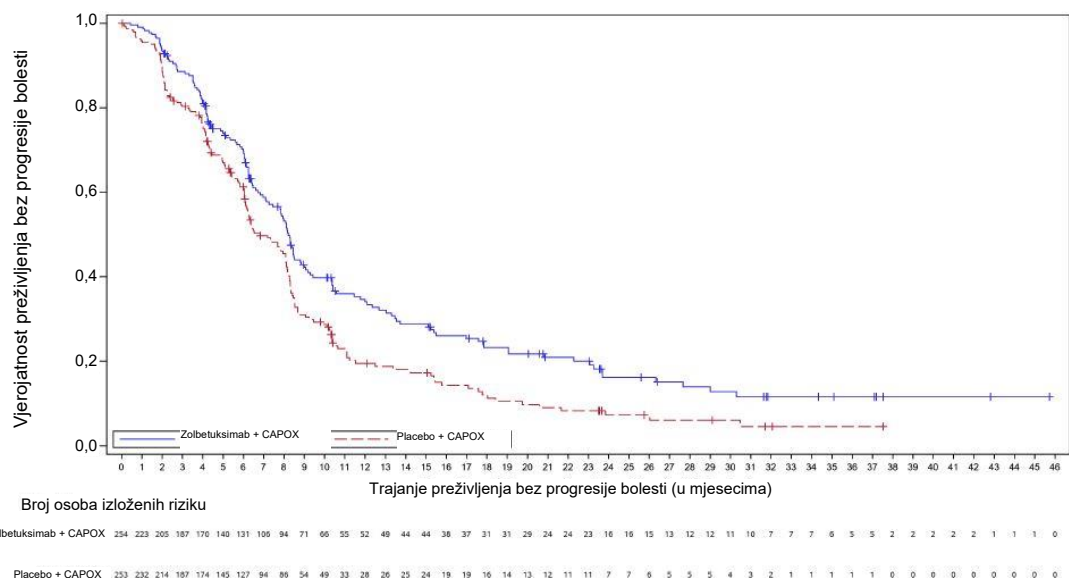
Slika 1. Kaplan Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti, ispitivanje SPOTLIGHT



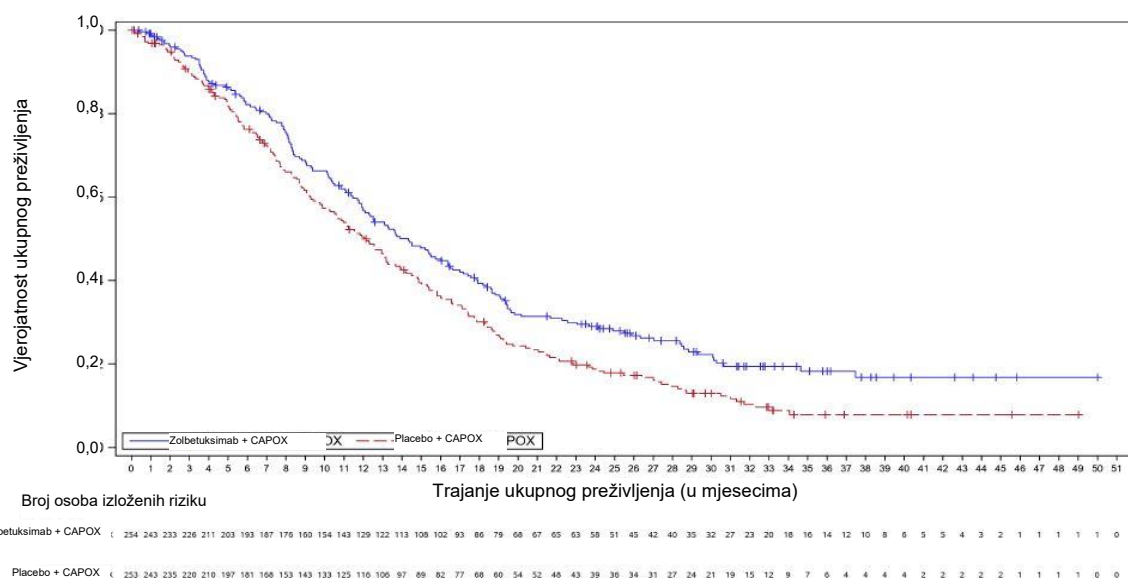
Slika 2. Kaplan Meierova krivulja ukupnog preživljenja, ispitivanje SPOTLIGHT



Slika 3. Kaplan Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti, ispitivanje GLOW



Slika 4. Kaplan Meierova krivulja ukupnog preživljenja, ispitivanje GLOW



Eksploratorna analiza djelotvornosti za podskupine u ispitivanju SPOTLIGHT i GLOW pokazala je razliku u PFS-u i OS-u za bijelce u odnosu na Azijce.

Za ispitivanje SPOTLIGHT je u bijelaca to rezultiralo PFS-om (kako je procijenio IRC) sa HR-om od 0,872 [95 % CI: 0,653; 1,164] i OS-om sa HR-om od 0,940 [95 % CI: 0,718; 1,231] za zolbetuksimab u kombinaciji s protokolom mFOLFOX6 u odnosu na placebo s protokolom mFOLFOX6. U Azijaca je to rezultiralo PFS-om (kako je procijenio IRC) sa HR-om od 0,526 [95 % CI: 0,354; 0,781] i OS-om sa HR-om od 0,636 [95 % CI: 0,450; 0,899] za zolbetuksimab u kombinaciji s protokolom mFOLFOX6 u odnosu na placebo s protokolom mFOLFOX6. Za ispitivanje GLOW je u bijelaca to rezultiralo PFS-om (kako je procijenio IRC) sa HR-om od 0,891 [95 % CI: 0,622; 1,276] i OS-om sa HR-om od 0,805 [95 % CI: 0,579; 1,120] za zolbetuksimab u kombinaciji s protokolom CAPOX u odnosu na placebo s protokolom CAPOX. U Azijaca je to rezultiralo PFS-om (kako je procijenio IRC) sa HR-om od 0,616 [95 % CI: 0,467; 0,813] i OS-om sa HR od 0,710 [95 % CI: 0,549; 0,917] za zolbetuksimab u kombinaciji s protokolom CAPOX u odnosu na placebo s protokolom CAPOX.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vyloy u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju adenokarcinoma želuca ili gastroezofagealnog spoja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske primjene, zolbetuksimab je pokazao farmakinetiku proporcionalnu dozi pri dozama u rasponu od 33 mg/m² do 1000 mg/m². Kad se primjenjuje u dozi od 800/600 mg/m² svaka 3 tjedna, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je za 24 tjedna sa srednjom vrijednošću (SD) C_{max} i AUC_{tau} pri 453 (82) µg/ml i 4125 (1169) dan•µg/ml na temelju analize populacijske farmakokinetike. Kada se primjenjuje u dozi od 800/400 mg/m² svaka dva tjedna, očekuje se da će se stanje dinamičke ravnoteže postići za 22 tjedna sa srednjom vrijednošću (SD) C_{max} i AUC_{tau} pri 359 (68) µg/ml odnosno 2758 (779) dan•µg/ml na temelju analize populacijske farmakokinetike.

Distribucija

Procijenjena srednja vrijednost volumena distribucije zolbetuksimaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 5,5 l.

Biotransformacija

Očekuje se da će se zolbetuksimab katabolizirati u male peptide i aminokiseline.

Eliminacija

Klirens (CL) zolbetuksimaba smanjio se tijekom vremena, uz maksimalno smanjenje od početnih vrijednosti od 57,6 %, što je rezultiralo srednjom vrijednošću klirensa kod populacije u stanju dinamičke ravnoteže (CL_{ss}) od 0,0117 l/h. Poluvijek zolbetuksimaba bio je u rasponu od 7,6 do 15,2 dana tijekom liječenja.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da dob [raspon: od 22 do 83 godine; 32,2 % (230/714) bilo je > 65 godina, 5,0 % (36/714) bilo je > 75 godina] nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku zolbetuksimaba.

Rasa i spol

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, nisu prepoznate klinički značajne razlike u farmakokinetici zolbetuksimaba na temelju spola [62,3 % muškarci, 37,7 % žene] ili rase [50,1 % bijelci, 42,2 % Azijci, 4,2 % miješana populacija, 2,7 % drugi i 0,8 % crnci].

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju analize populacijske farmakokinetike u kojoj su upotrijebljeni podaci iz kliničkih ispitivanja bolesnika s adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja, nisu prepoznate klinički značajne razlike u farmakokinetici zolbetuksimaba u bolesnika s blagim (CrCL ≥ 60 do < 90 ml/min; n = 298) do umjerenim (CrCL ≥ 30 do < 60 ml/min; n = 109) oštećenjem funkcije bubrega na temelju CrCL-a koji je procijenjen prema Cockcroft-Gaultovoj formuli. Zolbetuksimab je procijenjen samo kod ograničenog broja bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL ≥ 15 do < 30 ml/min; n = 1). Učinak teškog oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku zolbetuksimaba nije poznat.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju analize populacijske farmakokinetike u kojoj su upotrijebljeni podaci iz kliničkih ispitivanja bolesnika s adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja, nisu prepoznate klinički značajne razlike u farmakokinetici zolbetuksimaba u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre, kako je izmjereno prema UB-u i AST-u ($UB \leq GGN$ i $AST > GGN$, ili $UB > 1$ do $1,5 \times GGN$ i bilo koja vrijednost AST-a; $n = 108$). Zolbetuksimab je procijenjen samo kod ograničenog broja bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre ($UB > 1,5$ do $3 \times GGN$ i bilo koja vrijednost AST-a; $n = 4$) i nije procijenjen kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ($UB > 3$ do $10 \times GGN$ i bilo koja vrijednost AST-a). Utjecaj umjerenog ili teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku zolbetuksimaba nije poznat.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja za procjenu karcinogenosti ili mutagenosti u životinja.

Nisu primijećene toksičnost ili druge nuspojave povezane s zolbetuksimabom na kardiovaskularnom, dišnom ili središnjem živčanom sustavu u miševa koji su primali zolbetuksimab tijekom 13 tjedana pri sistemskim izloženostima do 7,0 puta većima od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi od 600 mg/m^2 (na temelju površine ispod krivulje [engl. *area under the curve*, AUC]) ili u *cynomolgus* (makaki) majmuna koji su primali zolbetuksimab tijekom 4 tjedna pri sistemskim izloženostima do 6,1 puta većima od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi od 600 mg/m^2 (na temelju AUC-a).

U ispitivanju toksičnosti za embrio-fetalni razvoj, pri čemu je zolbetuksimab primijenjen u skotnih miševa tijekom razdoblja organogeneze pri sistemskim izloženostima do 6,2 puta većima od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi od 600 mg/m^2 (na temelju AUC-a), zolbetuksimab je prošao kroz placentalnu barijeru. Rezultirajuća koncentracija zolbetuksimaba u serumu fetusa na 18. dan gestacije bila je viša nego u serumu majke na 16. dan gestacije. Zolbetuksimab nije rezultirao bilo kakvim vanjskim ili visceralnim abnormalnostima fetusa (malformacije ili varijacije).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Arginin
Fosfatna kiselina (E 338)
Saharoza
Polisorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine.

Rekonstituirana otopina u bočici

Rekonstituirane bočice mogu se čuvati na sobnoj temperaturi ($\leq 25 \text{ }^\circ\text{C}$) do najviše 6 sati. Nemojte ih zamrzavati ni izlagati izravnoj sunčevoj svjetlosti. Bacite neiskorištene bočice s rekonstituiranom otopinom ako im je isteklo preporučeno vrijeme čuvanja.

Razrijeđena otopina u vrećici za infuziju

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu u vrećici treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, pripremljenu vrećicu za infuziju treba čuvati:

- u hladnjaku (2 °C do 8 °C) ne dulje od 24 sata, od završetka pripreme vrećice za infuziju, uključujući vrijeme infuzije. Ne zamrzavati.
- pri sobnoj temperaturi (≤ 25 °C) ne dulje od 8 sati, od trenutka kad je pripremljena vrećica za infuziju izvađena iz hladnjaka, uključujući vrijeme infuzije.

Nemojte izlagati izravnoj sunčevoj svjetlosti. Bacite neiskorištene pripremljene vrećice za infuziju ako im je isteklo preporučeno vrijeme čuvanja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 100 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju lijeka Vyloy

Staklena bočica (staklo tipa I) od 20 ml s europskim *blow-back* dizajnom grla bočice, sivim bromobutilnim gumenim čepom obloženim slojem etilen tetrafluoroetilena i aluminijskim prstenom sa zelenom kapicom.

Bočica od 300 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju lijeka Vyloy

Staklena bočica (staklo tipa I) od 50 ml s europskim *blow-back* dizajnom grla bočice, sivim bromobutilnim gumenim čepom obloženim slojem etilen tetrafluoroetilena i aluminijskim prstenom s ljubičastom kapicom.

Veličine pakiranja za 100 mg: jedna kutija sadrži 1 ili 3 bočice.

Veličina pakiranja za 300 mg: jedna kutija sadrži 1 bočicu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za pripremu i primjenu

Rekonstitucija u jednodoznoj bočici

- Pridržavajte se postupaka za pravilno rukovanje antitumorskim lijekovima i za njihovo odlaganje.
- Primijenite prikladnu aseptičnu tehniku za rekonstituciju i pripremu otopina.
- Izračunajte preporučenu dozu na temelju površine tijela bolesnika kako biste utvrdili broj potrebnih bočica.
- Rekonstituirajte svaku bočicu kako je navedeno u nastavku. Ako je to moguće, usmjerite tok sterilne vode za injekcije (engl. *sterile water for injections*, SWFI) duž stijenki bočice, a ne izravno na liofilizirani prašak:
 - a. bočica od 100 mg: polako dodajte 5 ml SWFI-ja, čime ćete dobiti otopinu koja sadrži 20 mg/ml zolbetuksimaba.
 - b. bočica od 300 mg: polako dodajte 15 ml SWFI-ja, čime ćete dobiti otopinu koja sadrži 20 mg/ml zolbetuksimaba.
- Polako vrtite svaku bočicu dok se sadržaj potpuno ne otopi. Ostavite rekonstituiranu(e) bočicu(e) da se slegne(u). Vizualno pregledajte otopinu dok mjehurići ne nestanu. Ne tresti bočicu.

- Vizualno pregledajte otopinu kako biste isključili prisutnost vidljivih čestica i promjenu boje. Rekonstituirana otopina treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago žuta, bez vidljivih čestica. Bacite sve bočice s vidljivim česticama ili promjenom boje.
- Na temelju izračunate količine doze, rekonstituirana otopina iz bočice(a) treba se odmah dodati u vrećicu za infuziju. Ovaj lijek ne sadrži konzervans. Ako se ne primijeni odmah, vidjeti dio 6.3 za čuvanje rekonstituiranih bočica.

Razrjeđivanje u vrećici za infuziju

- Izvucite izračunatu količinu doze rekonstituirane otopine iz bočice(a) i prenesite je u vrećicu za infuziju.
- Razrijedite otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). Vrećica za infuziju trebala bi moći primiti dovoljno otapala kako bi se postigla konačna koncentracija od 2 mg/ml zolbetuksimaba.

Razrijeđena otopina za primjenu doze zolbetuksimaba kompatibilna je s intravenskim vrećicama za infuziju koje se sastoje od polietilena (PE), polipropilena (PP), poli(vinilklorida) (PVC) s plastifikatorom [di-2-etilheksilftalat (DEHP) ili trioktil trimelitat (TOTM)], etilen-propilen kopolimera, etilenvinilacetat (EVA) kopolimera, PP-a i stiren-etilen-butilen-stiren kopolimera ili sa staklom (bočica za primjenu) i cjevčicom za infuziju koja se sastoji od PE-a, poliuretana (PU), PVC-a s plastifikatorom [DEHP, TOTM ili di-2-etilheksiltereftalat], polibutadiena (PB) ili elastomerom modificiranog PP-a s membranama *in-line* filtra (veličina pora 0,2 µm) koji se sastoji od poli(etersulfona) (PES) ili polisulfona.

- Miješajte razrijeđenu otopinu nježno je okrećući. Ne tresti vrećicu.
- Prije primjene vizualno pregledajte vrećicu za infuziju kako biste isključili prisutnost vidljivih čestica. Razrijeđena otopina ne smije imati vidljivih čestica. Nemojte upotrebljavati vrećicu za infuziju ako primijetite čestice.
- Bacite sav neiskorišteni dio preostao u jednodoznim bočicama.

Primjena

- Nemojte primjenjivati druge lijekove kroz istu cijev za infuziju.
- Odmah dajte infuziju intravenski tijekom najmanje 2 sata. Ne primjenjujte kao intravensku injekciju ili bolus injekciju.

Nisu primijećene inkompatibilnosti s medicinskim proizvodom zatvorenog sustava za prijenos koji se sastoji od PP-a, PE-a, nehrđajućeg čelika, silikona (guma/ulje/smola), poliizoprena, PVC-a ili s plastifikatorom [TOTM], akrilonitril-butadien-stiren (ABS) kopolimera, metil metakrilat-ABS kopolimera, termoplastičnog elastomera, poli(tetrafluoroetilena), polikarbonata, PES-a, akrilnog kopolimera, poli(butilentereftalata), PB-a ili EVA kopolimera.

Nisu primijećene inkompatibilnosti sa središnjim ulazom koji se sastoji od silikonske gume, titanijeve legure ili PVC-a s plastifikatorom [TOTM].

- Tijekom primjene preporučuje se uporaba *in line* filtera (veličina pora od 0,2 µm s prethodno navedenim materijalima).
- Ako se ne primijeni odmah, vidjeti dio 6.3 za čuvanje pripremljene vrećice za infuziju.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

EU/1/24/1856/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Vyloy 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
zolbetuksimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica praška sadrži 100 mg zolbetuksimaba.
Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 20 mg zolbetuksimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži arginin, fosfatnu kiselinu (E 338), saharozu i polisorbat 80 (E 433).

Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

3 bočice

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Ne tresti.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Vyloy 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
zolbetuksimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg zolbetuksimaba.
Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 20 mg zolbetuksimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži arginin, E 338, saharozu i E 433.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za i.v. primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Ne tresti.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Vyloy 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
zolbetuksimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica praška sadrži 300 mg zolbetuksimaba.
Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 20 mg zolbetuksimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži arginin, fosfatnu kiselinu (E 338), saharozu i polisorbat 80 (E 433).

Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Ne tresti.
Samo za jednokratnu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1856/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Vyloy 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
zolbetuksimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica sadrži 300 mg zolbetuksimaba.
Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 20 mg zolbetuksimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži arginin, E 338, saharozu i E 433.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za i.v. primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Ne tresti.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1856/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Vyloy 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju Vyloy 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju zolbetuksimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitate cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vyloy i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Vyloy
3. Kako se daje Vyloy
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vyloy
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vyloy i za što se koristi

Vyloy sadrži djelatnu tvar zolbetuksimab, koja je monoklonsko protutijelo koje prepoznaje i veže se za određene stanice raka. Vezivanjem za stanice raka lijek uzrokuje da ih imunski sustav napadne i ubije.

Ovaj lijek se upotrebljava za liječenje odraslih osoba koje boluju od raka želuca ili gastroezofagealnog spoja. Gastroezofagealni spoj je mjesto gdje se sastaju jednjak (ezofagus) i želudac.

Ovaj lijek daje se bolesnicima čiji su tumori pozitivni na protein kladin18.2 (CLDN18.2) (što znači da se protein proizvodi u stanicama), a negativni na protein „receptor ljudskog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2)” (što znači da se protein ne proizvodi ili da se proizvodi samo u malim količinama). Daje se bolesnicima čiji se rak želuca ili rak gastroezofagealnog spoja ne može ukloniti kirurškim zahvatom ili koji se proširio na druge dijelove tijela.

Ovaj lijek daje se u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka koji sadrže fluoropirimidin i/ili platinu. Također je važno pročitati i upute o lijeku za te druge lijekove. Ako imate bilo kakva pitanja o tim lijekovima, obratite se liječniku.

2. Što morate znati prije nego primite Vyloy

Ne smijete primiti Vyloy

- ako ste alergični na zolbetuksimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite ovaj lijek jer može uzrokovati sljedeće:

- **Alergijske reakcije (preosjetljivost), uključujući anafilaksiju.** Ozbiljne alergijske reakcije mogu se dogoditi tijekom ili nakon primanja infuzije. Odmah obavijestite svog liječnika ili zatražite liječničku pomoć ako imate bilo koji od sljedećih simptoma ozbiljne alergijske reakcije:
 - svrbež, natečena ružičasta ili crvena područja kože (koprivnjača),
 - kašalj koji ne prestaje,
 - poteškoće s disanjem, kao što je piskanje pri disanju ili
 - stezanje u grlu / promjena glasa.
- **Reakcije povezane s infuzijom.** Ozbiljne reakcije povezane s infuzijom (dripom) mogu se dogoditi tijekom ili nakon primanja infuzije. Odmah obavijestite svog liječnika ili zatražite liječničku pomoć ako imate bilo koji od sljedećih simptoma reakcije povezane s infuzijom:
 - mučnina,
 - povraćanje,
 - bol u trbuhu,
 - pojačano izlučivanje sline (hipersekreција sline),
 - vrućica,
 - nelagoda u prsnom košu,
 - zimica ili drhtavica,
 - bol u leđima,
 - kašalj ili
 - visok krvni tlak (hipertenzija).
- **Mučnina i povraćanje.** Prije početka infuzije obavijestite svog liječnika ako osjećate mučninu. Mučnina i povraćanje vrlo su česti tijekom liječenja i ponekad mogu biti ozbiljni. Liječnik Vam može dati drugi lijek prije svake infuzije za ublažavanje mučnine i povraćanja.

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od navedenih znakova ili simptoma ili ako se pogoršaju. Liječnik može učiniti sljedeće:

- dati Vam druge lijekove kako bi se smanjili simptomi ili spriječile komplikacije,
- smanjiti brzinu infuzije ili
- privremeno ili trajno prekinuti liječenje.

Djeca i adolescenti

Nema relevantne primjene lijeka Vyloy u djece i adolescenata jer nije ispitan u ovoj dobnoj skupini za liječenje raka želuca ili gastroezofagealnog spoja.

Drugi lijekovi i Vyloy

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta.

Trudnoća

Trudnice ne smiju upotrebljavati Vyloy, osim ako ga liječnik nije posebno preporučio. Nije poznato može li ovaj lijek naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Dojenje

Dojenje se ne preporučuje za vrijeme liječenja lijekom Vyloy. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u vaše mlijeko. Obavijestite liječnika ako dojite ili planirate dojit.

Upravljanje vozilima i strojevima

Malo je vjerojatno da će Vyloy utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Vyloy sadrži polisorbitat 80

Ovaj lijek sadrži 1,05 mg polisorbitata 80 u jednoj dozi od 100 mg odnosno 3,15 mg polisorbitata 80 u jednoj dozi od 300 mg lijeka Vyloy. Polisorbitati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

Infuzija lijeka Vylov sadrži natrij

Ovaj lijek ne sadrži natrij, međutim, otopina soli se upotrebljava za razrjeđivanje ovog lijeka prije infuzije. Obratite se svom liječniku ako ste na prehrani s niskim udjelom soli.

3. Kako se daje Vyloy

Vyloy ćete primiti u bolnici ili klinici pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju raka. Ovaj lijek ćete primiti intravenskom infuzijom (kap po kap [drip]) u venu u trajanju od najmanje 2 sata.

Koliko lijeka Vyloy ćete primiti

Liječnik će odlučiti koliko ovog lijeka ćete primiti. Uobičajeno ćete primiti ovaj lijek svaka 2 ili 3 tjedna, ovisno o drugim lijekovima protiv raka koje odabere Vaš liječnik. Liječnik će odlučiti koliko Vam je ciklusa liječenja potrebno.

Ako ste zaboravili uzeti Vyloy

Vrlo je važno ne propustiti dozu ovog lijeka. Ako propustite termin, nazovite liječnika da dogovorite novi termin što je prije moguće.

Ako prestanete primjenjivati Vyloy

Nemojte prestati primjenjivati ovaj lijek osim ako to niste raspravili sa svojim liječnikom. Prekid liječenja može zaustaviti djelovanje lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke moguće nuspojave mogu biti ozbiljne:

- **Reakcije preosjetljivosti (alergije) (uključujući preosjetljivost i anafilaktičku reakciju)** – često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba). Odmah obavijestite svog liječnika ili zatražite liječničku pomoć ako imate bilo koji od ovih simptoma ozbiljne alergijske reakcije: svrbež, natečena ružičasta ili crvena područja kože (koprivnjača), kašalj koji ne prestaje, poteškoće s disanjem kao što je piskanje pri disanju ili stezanje u grlu / promjena glasa.
- **Reakcija povezana s infuzijom** – često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba). Odmah obavijestite svog liječnika ili zatražite liječničku pomoć ako imate bilo koji od ovih simptoma reakcije na infuziju: mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, pojačano izlučivanje sline (hipersekrecija sline), vrućica, nelagoda u prsnom košu, zimica ili drhtavica, bol u leđima, kašalj ili visok krvni tlak (hipertenzija).
- **Mučnina i povraćanje** – vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba). Obavijestite liječnika ako simptomi ne prestaju ili se pogoršaju.

Druge moguće nuspojave:

Ako ove nuspojave postanu teške, obavijestite svog liječnika.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjen apetit

- niska razina bijelih krvnih stanica
- niske razine albumina u krvi (hypoalbuminemija)
- oticanje u donjem dijelu nogu ili šakama (periferni edem)
- smanjena tjelesna težina
- vrućica (pireksija)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- probavne smetnje (dispepsija)
- pojačano izlučivanje sline (hipersekreција sline)
- povišen krvni tlak (hipertenzija)
- zimica

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vyloy

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra odgovorni su za čuvanje ovog lijeka i ispravno zbrinjavanje neiskorištenog lijeka. Sljedeće informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte čuvati bilo koji neiskorišteni dio jednodoznih bočica za ponovnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vyloy sadrži

- Djelatna tvar je zolbetuksimab.
- Jedna bočica od 100 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 100 mg zolbetuksimaba.
- Jedna bočica od 300 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 300 mg zolbetuksimaba.
- Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 20 mg zolbetuksimaba.
- Drugi sastojci su arginin, fosfatna kiselina (E 338), saharoza i polisorbitat 80 (E 433) (pogledajte dio 2. „Vyloy sadrži polisorbitat 80”).

Kako Vyloy izgleda i sadržaj pakiranja

Vyloy prašak za koncentrat za otopinu za infuziju je bijeli do gotovo bijeli liofilizirani prašak.

Vyloy se isporučuje u kutiji koja sadrži 1 ili 3 staklene bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Astellas Ireland Co. Limited
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za pripremu i primjenuRekonstitucija u jednodoznoj bočici

- Pridržavajte se postupaka za pravilno rukovanje antitumorskim lijekovima i za njihovo odlaganje.
- Primijenite prikladnu aseptičnu tehniku za rekonstituciju i pripremu otopina.
- Izračunajte preporučenu dozu na temelju površine tijela bolesnika kako biste utvrdili broj potrebnih bočica.
- Rekonstituirajte svaku bočicu kako je navedeno u nastavku. Ako je to moguće, usmjerite tok sterilne vode za injekcije (engl. *sterile water for injections*, SWFI) duž stijenki bočice, a ne izravno na liofilizirani prašak:
 - a. bočica od 100 mg: polako dodajte 5 ml SWFI-ja, čime ćete dobiti otopinu koja sadrži 20 mg/ml zolbetuksimaba.
 - b. bočica od 300 mg: polako dodajte 15 ml SWFI-ja, čime ćete dobiti otopinu koja sadrži 20 mg/ml zolbetuksimaba.
- Polako vrtite svaku bočicu dok se sadržaj potpuno ne otopi. Ostavite rekonstituiranu(e) bočicu(e) da se slegne(u). Vizualno pregledavajte otopinu dok mjehurići ne nestanu. Ne tresti bočicu.

- Vizualno pregledajte otopinu kako biste isključili prisutnost vidljivih čestica i promjenu boje. Rekonstituirana otopina treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago žuta, bez vidljivih čestica. Bacite sve bočice s vidljivim česticama ili promjenom boje.
- Na temelju izračunate količine doze, rekonstituirana otopina iz bočice(a) treba se odmah dodati u vrećicu za infuziju. Ovaj lijek ne sadrži konzervans.

Razrjeđivanje u vrećici za infuziju

- Izvucite izračunatu količinu doze rekonstituirane otopine iz bočice(a) i prenesite je u vrećicu za infuziju.
- Razrijedite otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). Vrećica za infuziju trebala bi moći primiti dovoljno otapala kako bi se postigla konačna koncentracija od 2 mg/ml zolbetuksimaba.

Razrijeđena otopina za primjenu doze zolbetuksimaba kompatibilna je s intravenskim vrećicama za infuziju koje se sastoje od polietilena (PE), polipropilena (PP), poli(vinilklorida) (PVC) s plastifikatorom [di-2-etilheksilftalat (DEHP) ili trioktil trimelitat (TOTM)], etilen-propilen kopolimera, etilenvinilacetat (EVA) kopolimera, PP-a i stiren-etilen-butilen-stiren kopolimera ili sa staklom (bočica za primjenu) i cjevčicom za infuziju koja se sastoji od PE-a, poliuretana (PU), PVC-a s plastifikatorom [DEHP, TOTM ili di-2-etilheksiltereftalat], polibutadiena (PB) ili elastomerom modificiranog PP-a s membranama *in-line* filtra (veličina pora 0,2 µm) koji se sastoji od poli(etersulfona) (PES) ili polisulfona.

- Miješajte razrijeđenu otopinu nježno je okrećući. Ne tresti vrećicu.
- Prije primjene vizualno pregledajte vrećicu za infuziju kako biste isključili prisutnost vidljivih čestica. Razrijeđena otopina ne smije imati vidljivih čestica. Nemojte upotrebljavati vrećicu za infuziju ako primijetite čestice.
- Bacite sav neiskorišteni dio preostao u jednodoznim bočicama.

Primjena

- Nemojte primjenjivati druge lijekove kroz istu cijev za infuziju.
- Odmah dajte infuziju intravenski tijekom najmanje 2 sata. Ne primjenjujte kao intravensku injekciju ili bolus injekciju.

Nisu primijećene inkompatibilnosti s medicinskim proizvodom zatvorenog sustava za prijenos koji se sastoji od PP-a, PE-a, nehrđajućeg čelika, silikona (guma/ulje/smola), poliizoprena, PVC-a ili s plastifikatorom [TOTM], akrilonitril-butadien-stiren (ABS) kopolimera, metil metakrilat-ABS kopolimera, termoplastičnog elastomera, poli(tetrafluoroetilen), polikarbonata, PES-a, akrilnog kopolimera, poli(butilentereftalata), PB-a ili EVA kopolimera.

Nisu primijećene inkompatibilnosti sa središnjim ulazom koji se sastoji od silikonske gume, titanijeve legure ili PVC-a s plastifikatorom [TOTM].

- Tijekom primjene preporučuje se uporaba *in-line* filtera (veličina pora od 0,2 µm s prethodno navedenim materijalima).

Zbrinjavanje

Vyloy je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.