

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyloy 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Vyloy 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Vyloy 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 100 mg золбетуксимаб (zolbetuximab).

Vyloy 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 300 mg золбетуксимаб (zolbetuximab).

След реконституиране всеки милилитър от разтвора съдържа 20 mg золбетуксимаб (zolbetuximab).

Золбетуксимаб е произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml от концентрата съдържа 0,21 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Бял до белезникав лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vyloy, в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина, е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с локално авансирал, нерезектабилен или метастатичен HER2-отрицателен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка (gastro-oesophageal junction GEJ), чиито тумори са положителни за Claudin (CLDN) 18.2 (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде предписано, започнато и наблюдавано от лекар с опит в използването на противоракови терапии. Необходимо е да са налице средства за овладяване на реакции на свръхчувствителност и/или анафилактични реакции.

Подбор на пациенти

Подходящите за лечение пациенти, трябва да имат тумор, с положителен резултат за CLDN18.2, определен като $\geq 75\%$ от туморните клетки, показващи умерено до силно имунохистохимично оцветяване за мембранен CLDN18, оценено чрез IVD (*in vitro device*) със съответното предназначение, с маркировка „CE“. Ако не е налице IVD с маркировка „CE“, трябва да се използва алтернативен валидиран тест.

Дозировка

Преди приложение

Ако пациентът изпитва гадене и/или повръщане преди прилагането на золбетуксимаб, симптомите трябва да отзвучат до степен ≤ 1 преди приложението на първата инфузия.

Преди всяка инфузия на золбетуксимаб, пациентите трябва да се премедикират с комбинация от антиеметици (напр. NK-1 рецепторни блокери и 5-HT₃ рецепторни блокери, както и други лекарствени продукти, според показанията).

Премедикацията с комбинация от антиеметици е важна за лечение на гаденето и повръщането, за да се предотврати ранното прекратяване на лечението със золбетуксимаб (вж. точка 4.4). Премедикация със системни кортикостероиди съгласно местните насоки за лечение може също да се обмисли, особено преди първата инфузия на золбетуксимаб.

Препоръчителна доза

Препоръчителната доза трябва да бъде изчислена в зависимост от телесната повърхност (body surface area (BSA)) за натоварваща доза золбетуксимаб и поддържащи дози золбетуксимаб, както е посочено в таблица 1.

Таблица 1. Препоръчителна доза золбетуксимаб в зависимост от BSA

Единична натоварваща доза	Поддържащи дози	Продължителност на терапията
На цикъл 1, ден 1 ^a , 800 mg/m ² интравенозно	Започващи 3 седмици след единичната натоварваща доза, 600 mg/m ² интравенозно на всеки 3 седмици или Започващи 2 седмици след единичната натоварваща доза, 400 mg/m ² интравенозно на всеки 2 седмици	До прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.
Прилагайте золбетуксимаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина (вж. точка 5.1). ^б	Прилагайте золбетуксимаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина (вж. точка 5.1). ^б	

- Продължителността на цикъла на золбетуксимаб се определя в зависимост от съответната основна химиотерапия (вж. точка 5.1).
- Вижте информацията за предписване на химиотерапията, съдържаща флуоропиримидин или платина, относно информация за дозиране при химиотерапия.

Промени на дозата

Не се препоръчва намаляване на дозата золбетуксимаб. Нежеланите реакции при золбетуксимаб се контролират чрез намаляване на скоростта, прекъсване и/или прекратяване на инфузията, както е представено в таблица 2.

Таблица 2. Промени на дозата золбетуксимаб

Нежелана реакция	Тежест ^a	Промяна на дозата
Реакции на свръхчувствителност	Анафилактична реакция, подозирана анафилаксия, степен 3 или 4	Незабавно спрете инфузията и я прекратете окончателно.
	Степен 2	Прекъснете инфузията до отзвучаване до степен ≤ 1 , след което я възобновете с намалена скорост на инфузията ^б за останалата част от инфузията. При следващата инфузия премедикарайте с антихистамини и приложете според скоростите на инфузия в таблица 3.
Реакция, свързана с инфузията	Степен 3 или 4	Незабавно спрете инфузията и я прекратете окончателно.
	Степен 2	Прекъснете инфузията до отзвучаване до степен ≤ 1 , след което я възобновете с намалена скорост на инфузията ^б за останалата част от инфузията. При следващата инфузия премедикарайте с антихистамини и приложете според скоростите на инфузия в таблица 3.
Гадене	Степен 2 или 3	Прекъснете инфузията до отзвучаване до степен ≤ 1 , след което я възобновете с намалена скорост на инфузията ^б за останалата част от инфузията. При следващата инфузия приложете според скоростите на инфузия в таблица 3.
Повръщане	Степен 4	Прекратете окончателно лечението.
	Степен 2 или 3	Прекъснете инфузията до отзвучаване до степен ≤ 1 , след което я възобновете с намалена скорост на инфузията ^б за останалата част от инфузията. При следващата инфузия приложете според скоростите на инфузия в таблица 3.

- Степените на токсичност са в съответствие с общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт на САЩ, версия 4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03)), където степен 1 е лека, степен 2 е умерена, степен 3 е тежка, а степен 4 е животозастрашаваща.
- Намалената скорост на инфузия трябва да се определи според клиничната преценка на лекаря въз основа на поносимостта на пациента, тежестта на токсичността и понасяната преди това скорост на инфузия (вж. точка 4.4 относно препоръки за наблюдение на пациентите).

Специални популации

Старческа възраст

При пациенти на възраст ≥ 65 години не се изисква корекция на дозата (вж. точка 5.2). Данните за пациенти на възраст 75 години и повече, получавали золбетуксимаб, са ограничени.

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с лека (креатининов клирънс [CrCL] от ≥ 60 до < 90 ml/min) или умерена (CrCL от ≥ 30 до < 60 ml/min) степен на бъбречно увреждане. Не е установена препоръчителна доза при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (CrCL от ≥ 15 до < 30 ml/min) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин [TB] $\leq$ горна граница на нормата [ULN] и аспартат аминотрансфераза [AST] $>$ ULN, или TB $>$ от 1 до $1,5 \times$ ULN и всяка AST). Не е установена препоръчителна доза при пациенти с умерена (TB $>$ от $1,5$ до $3 \times$ ULN и всяка AST) или тежка степен на (TB от > 3 до $10 \times$ ULN и всяка AST) чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на золбетуксимаб в педиатричната популация при лечението на аденокарцином на стомаха или на гастроезофагеалната връзка.

Начин на приложение

Золбетуксимаб е за интравенозно приложение. Препоръчителната доза се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на минимум 2 часа. Лекарственият продукт не трябва да се прилага като интравенозна струйна или болус инжекция.

Ако золбетуксимаб и химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина, се прилагат в един и същи ден, първо трябва да се приложи золбетуксимаб.

За да се сведат до минимум потенциалните нежелани реакции, се препоръчва всяка инфузия да започва с по-бавна скорост в продължение на 30 – 60 минути и постепенно да се увеличава според поносимостта по време на инфузията (вж. таблица 3).

Ако времето за инфузия надвиши препоръчителното време за съхранение при стайна температура (≤ 25 °C за 8 часа от края на приготвянето на инфузионния разтвор), инфузионният сак трябва да се изхвърли и да се приготви нов инфузионен сак, за да се продължи инфузията (вж. точка 6.3 за препоръчителното време за съхранение).

Таблица 3. Препоръчителни скорости на инфузия за всяка инфузия със золбетуксимаб

Доза золбетуксимаб		Скорост на инфузия	
		Първите 30 – 60 минути	Оставащо време за инфузия ^б
Единична натоварваща доза (цикъл 1, ден 1) ^а	800 mg/m ²	75 mg/m ² /час	150 – 300 mg/m ² /час
Поддържащи дози	600 mg/m ² на всеки 3 седмици	75 mg/m ² /час	150 – 300 mg/m ² /час
	или 400 mg/m ² на всеки 2 седмици	или 50 mg/m ² /час	или 100 – 200 mg/m ² /час

- а Продължителността на цикъла на золбетуксимаб се определя в зависимост от съответната основна химиотерапия (вж. точка 5.1).
- б. При липса на нежелани реакции след 30 – 60 минути скоростта на инфузията може да се увеличи според поносимостта.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции на свръхчувствителност

По време на клиничните проучвания при пациенти, лекувани със золбетуксимаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина, са възникнали реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция и свръхчувствителност към лекарството (вж. точка 4.8).

По време на и след инфузия със золбетуксимаб (най-малко 2 часа или по-дълго, ако е клинично показано) пациентите трябва да се наблюдават за реакции на свръхчувствителност със симптоми и признаци, които до голяма степен предполагат анафилаксия (уртикария, повтаряща се кашлица, хрипове и стягане в гърлото/промяна в гласа).

Реакциите на свръхчувствителност трябва да се контролират в съответствие с промените на дозата, както е препоръчано в таблица 2.

Реакции, свързани с инфузията

По време на клинични проучвания със золбетуксимаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина, са възникнали реакции, свързани с инфузията (Infusion-related reactions IRR) (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията, включително гадене, повръщане, коремна болка, хиперсекреция на слюнка, пирексия, дискомфорт в гърдите, втрисане, болка в гърба, кашлица и хипертония. Тези признаци и симптоми обикновено са обратими след прекъсване на инфузията.

Реакциите, свързани с инфузията, трябва да се контролират в съответствие с промените на дозата, както е препоръчано в таблица 2.

Гадене и повръщане

По време на клинични проучвания гаденето и повръщането са най-често наблюдаваните стомашно-чревни нежелани реакции при золбетуксимаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина (вж. точка 4.8).

За предотвратяване на гаденето и повръщането се препоръчва премедикация с комбинация от антиеметици преди всяка инфузия със золбетуксимаб (вж. точка 4.2).

По време на и след инфузията пациентите трябва да се наблюдават и лекуват съгласно стандартните грижи, включващи антиеметици или заместителна терапия с течности, според клиничните показания.

Гаденето и повръщането трябва да се контролират в съответствие с промените на дозата, както е препоръчано в таблица 2.

Превантивни мерки преди започване на лечение със золбетуксимаб

Преди лечение със золбетуксимаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина, предписващите лекари трябва да преценят риска от стомашно-чревна токсичност за конкретния пациент. Проактивното справяне с гаденето и повръщането е важно, за да се намали потенциалният риск от намалена експозиция на золбетуксимаб и/или химиотерапия.

За предотвратяване на гаденето и повръщането се препоръчва премедикация с комбинация от антиеметици преди всяка инфузия със золбетуксимаб. По време на инфузията е важно пациентите да бъдат внимателно наблюдавани и стомашно-чревната токсичност да се контролира чрез прекъсване на инфузията и/или намаляване на скоростта на инфузията, за да се сведе до минимум рискът от тежки нежелани реакции или ранно прекратяване на лечението. По време на и след инфузията пациентите трябва да се наблюдават и лекуват съгласно стандартните грижи, включващи антиеметици или заместителна терапия с течности, според клиничните показания.

Пациенти, изключени от клинични проучвания

Пациентите са изключвани от клиничните проучвания, ако са имали синдром на пълно или частично на запушване на изхода на стомаха, положителен тест за инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV) или известна активна инфекция с хепатит В или С, значимо сърдечносъдово заболяване (напр. застойна сърдечна недостатъчност клас III или IV по скалата на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association), анамнеза за значими камерни аритмии, QTc интервал > 450 msec за мъже; > 470 msec за жени) или анамнеза за метастази в централната нервна система.

Информация за помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа 1,05 mg и 3,15 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 100 mg и 300 mg съответно. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Този лекарствен продукт не съдържа натрий, но за разреждане на золбетуксимаб преди приложение се използва натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор и това трябва да се има предвид в контекста на дневния прием на натрий от пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия със золбетуксимаб. Тъй като клирънсът на золбетуксимаб от кръвообращението е чрез катаболизъм, не се очакват метаболитни лекарствени взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Като предпазна мярка жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция, за да предотвратят бременност по време на лечението.

Бременност

Липсват данни за употребата на золбетуксимаб при бременни жени. Не са наблюдавани нежелани ефекти в проучване за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при животни при интравенозно приложение на золбетуксимаб върху бременни мишки по време на органогенезата (вж. точка 5.3). Золбетуксимаб трябва да се прилага при бременни жени само ако ползата надвишава потенциалния риск.

Кърмене

Няма данни за наличието на золбетуксимаб в кърмата, ефектите върху кърмачето или ефектите върху образуването на кърма. Тъй като е известно, че антителата могат да се екскретират в майчината кърма и поради потенциала за сериозни нежелани реакции при кърмачето, кърменето не се препоръчва по време на лечение със золбетуксимаб.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за оценка на ефекта на золбетуксимаб върху фертилитета. Поради това ефектът от золбетуксимаб върху фертилитета на мъжете и жените е неизвестен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Золбетуксимаб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при золбетуксимаб са гадене (77,2%), повръщане (66,9%), понижен апетит (42%), неутропения (30,7%), понижен брой неутрофили (28,4%), намаляване на теглото (21,9%), пирексия (17,4%), хипоалбуминемия (17,1%), периферен оток (13,9%), хипертония (9%), диспепсия (7,8%), втрисане (5,2%), хиперсекреция на слюнка (3,8%), реакция, свързана с инфузията (3,2%) и свръхчувствителност към лекарството (1,6%).

Сериозни нежелани реакции се появяват при 45% от пациентите, лекувани със золбетуксимаб. Най-честите сериозни нежелани реакции са повръщане (6,8%), гадене (4,9 %) и понижен апетит (1,9%).

Двадесет процента от пациентите са прекратили окончателно приема на золбетуксимаб поради нежелани реакции; най-честите нежелани реакции, довели до прекратяване на приема, са били повръщане (3,8%) и гадене (3,3%).

Нежелани реакции, довели до прекъсване на дозата золбетуксимаб, са се появили при 60,9% от пациентите; най-честите нежелани реакции, довели до прекъсване на дозата, са били

повръщане (26,6%), гадене (25,5%), неутропения (9,8%), понижен брой неутрофили (5,9%), хипертония (3,2%), втрисане (2,2%), реакция, свързана с инфузията (1,6%), понижен апетит (1,6%) и диспепсия (1,1%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите на нежеланите реакции се основават на две проучвания фаза 2 и две проучвания фаза 3 при 631 пациенти, които са получили поне една доза золбетуксимаб 800 mg/m² като натоварваща доза, последвана от поддържащи дози 600 mg/m² на всеки 3 седмици в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина. Пациентите са били с експозиция на золбетуксимаб със средна продължителност от 174 дни (диапазон: от 1 до 1791 дни).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по категория честота. Категориите честота са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Таблица 4. Нежелани реакции

MedDRA системно-органен клас	Нежелана реакция	Категория честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения	Много чести
	Понижен брой неутрофили	
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност към лекарството	Чести
	Анафилактична реакция	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипоалбуминемия	Много чести
	Понижен апетит	
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	Много чести
	Гадене	
	Диспепсия	Чести
	Хиперсекреция на слюнка	
	Гастрит	Нечести
	Протеин-губеща ентеропатия	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Много чести
	Периферни отоци	
	Втрисане	Чести
Изследвания	Намаляване на теллото	Много чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Реакция, свързана с инфузията	Чести

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на свръхчувствителност

В интегрирания анализ на безопасността всички степени на анафилактична реакция и свръхчувствителност към лекарството, са възникнали при золбетуксимаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина, в честота от съответно 0,5% и 1,6%.

Тежка (степен 3) анафилактична реакция и свръхчувствителност към лекарството е възникнала при золбетуксимаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина, в честота от 0,5% и 0,2%.

Анафилактичната реакция е довела до окончателно прекратяване на золбетуксимаб при 0,3% от пациентите. Прекъсване на дозата золбетуксимаб поради свръхчувствителност към лекарството е имало при 0,3% от пациентите. Скоростта на инфузията на золбетуксимаб или химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина, е била намалена при 0,2% от пациентите поради свръхчувствителност към лекарството.

Реакция, свързана с инфузията

В интегрирания анализ на безопасността IRR от всички степени са възникнали при золбетуксимаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина, с честота от 3,2%.

Тежка (степен 3) IRR е възникнала при 0,5% от пациентите, лекувани със золбетуксимаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина.

IRR е довела до окончателно прекратяване на золбетуксимаб при 0,5% от пациентите и прекъсване на дозата при 1,6% от пациентите. Скоростта на инфузията на золбетуксимаб или химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина, е била намалена при 0,3% от пациентите поради IRR.

Гадене и повръщане

В интегрирания анализ на безопасността гадене и повръщане от всички степени са възникнали при золбетуксимаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина, с честота съответно 77,2% и 66,9%. Гаденето и повръщането се появяват по-често по време на първия цикъл на лечение, но намаляват при следващите цикли на лечение. Медианата на времето до началото както на гадене, така и на повръщане, е 1 ден при золбетуксимаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина. Медианата на продължителността на гаденето и повръщането е съответно 3 дни и 1 ден при золбетуксимаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина.

Тежко (степен 3) гадене и повръщане е възникнало при золбетуксимаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина, с честота от 11,6% и 13,6%.

Гаденето е довело до окончателно прекратяване на золбетуксимаб при 3,3% от пациентите и прекъсване на дозата при 25,5% от пациентите. Повръщането е довело до окончателно прекратяване на золбетуксимаб при 3,8% от пациентите и прекъсване на дозата при 26,6% от пациентите. Скоростта на инфузията на золбетуксимаб или химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина, е била намалена при 9,7% от пациентите поради гадене и при 7,8% от пациентите – поради повръщане.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава внимателно за нежелани реакции и да се прилага подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други моноклонални антитела и конюгати на лекарства с антитела, АТС код: L01FX31

Механизъм на действие

Золбетуксимаб е химерно (мише/човешко IgG1) моноклонално антитяло, насочено срещу молекулата за плътна връзка CLDN18.2. Неклинични данни показват, че золбетуксимаб се свързва селективно с клетъчни линии, трансфектирани със CLDN18.2, или с такива, които ендогенно експресират CLDN18.2. Золбетуксимаб изчерпва CLDN18.2-положителните клетки чрез антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (antibody-dependent cellular cytotoxicity ADCC) и комплемент-зависима цитотоксичност (complement-dependent cytotoxicity CDC). Установено е, че цитотоксичните лекарствени продукти повишават експресията на CLDN18.2 върху човешки ракови клетки и подобряват активността на ADCC и CDC, индуцирана от золбетуксимаб.

Фармакодинамични ефекти

Въз основа на анализи „експозиция-отговор“ във връзка с ефикасността и безопасността при пациенти с локално авансирал нерезектабилен или метастатичен HER2-отрицателен аденокарцином на стомаха или GEJ, чиито тумори са положителни за CLDN18.2, не се очакват клинично значими разлики в ефикасността или безопасността между дозите золбетуксимаб 800/400 mg/m² на всеки 2 седмици и 800/600 mg/m² на всеки 3 седмици.

Имуногенност

Въз основа на сборен анализ на данните от две проучвания фаза 3 общата честота на имуногенност е 9,5% (46 от общо 485 пациенти, лекувани със золбетуксимаб 800/600 mg/m² на всеки 3 седмици в комбинация с mFOLFOX6/CAPOX са дали положителен резултат за антилекарствени антитела [anti-drug antibodies ADA]). Честотата на неутрализиращи антитела е 3,3% (16 от общо 485 пациенти). Поради ниската честота на поява на ADA ефектът на тези антитела върху фармакокинетиката, безопасността и/или ефективността на золбетуксимаб е неизяснен.

Клинична ефикасност и безопасност

Аденокарцином на стомаха или GEJ

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

Безопасността и ефикасността на золбетуксимаб в комбинация с химиотерапия е оценена в две двойнослепи, рандомизирани, многоцентрови проучвания фаза 3, в които са включени 1072 пациенти, чиито тумори са CLDN18.2-положителни, HER2-отрицателни, с локално авансирал нерезектабилен или метастатичен аденокарцином на стомаха или GEJ. Положителен резултат за CLDN18.2 (определен като $\geq 75\%$ от туморните клетки, показващи умерено до силно имунохистохимично оцветяване за мембранен CLDN18) е определен чрез имунохистохимия на проби от туморна тъкан от стомаха или GEJ от всички пациенти посредством тест VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx, извършен в централна лаборатория.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават золбетуксимаб в комбинация с химиотерапия (n=283 в SPOTLIGHT, n=254 в GLOW) или плацебо в комбинация с химиотерапия (n=282 в SPOTLIGHT, n=253 в GLOW). Золбетуксимаб се прилага интравенозно в натоварваща доза 800 mg/m² (ден 1 от цикъл 1), последвана от поддържащи дози 600 mg/m² на всеки 3 седмици в комбинация с mFOLFOX6 (оксалиплатин, фолинова киселина и флуороурацил) или CAPOX (оксалиплатин и капецитабин).

Пациентите в проучването SPOTLIGHT получават между 1 и 12 курса на лечение с mFOLFOX6 [оксалиплатин 85 mg/m², фолинова киселина (левковорин или местен еквивалент) 400 mg/m², флуороурацил 400 mg/m² под формата на болус, и флуороурацил 2400 mg/m² под формата на непрекъсната инфузия], прилагани на ден 1, 15 и 29 от 42-дневен цикъл. След 12 курса на лечение на пациентите е било разрешено да продължат лечението със золбетуксимаб, 5-флуороурацил и фолинова киселина (левковорин или местен еквивалент) по преценка на изследователя до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Пациентите в проучването GLOW са получили между 1 и 8 курса на лечение с CAPOX, с приложение на ден 1 (оксалиплатин 130 mg/m²) и на дни 1 до 14 (капецитабин 1000 mg/m²) от 21-дневен цикъл. След 8 курса на лечение с оксалиплатин на пациентите е било разрешено да продължат лечението със золбетуксимаб и капецитабин по преценка на изследователя до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Исходните характеристики като цяло са сходни между проучванията, с изключение на съотношението между пациентите от азиатски и неазиатски произход във всяко проучване.

В проучването SPOTLIGHT медианата на възрастта е 61 години (диапазон: 20 до 86); 62% са мъже; 53% са от бялата раса, 38% са азиатци; 31% са от Азия, а 69% не са от Азия. Пациентите имат функционално състояние по скалата на Източната кооперативна онкологична група (ECOG) 0 (43%) или 1 (57%) при изходното ниво. Пациентите имат средна телесна повърхност от 1,7 m² (диапазон: от 1,1 до 2,5). Медианата на времето от поставянето на диагнозата е 56 дни (диапазон: 2 до 5 366); 36% от видовете тумори са дифузни, 24% – чревни; 76% имат стомашен аденокарцином, 24% – аденокарцином на GEJ; 16% имат локално авансирало заболяване, а 84% – метастатично заболяване.

В проучването GLOW медианата на възрастта е 60 години (диапазон: 21 до 83); 62% са мъже; 37% са от бялата раса, 63% са азиатци; 62% са от Азия, а 38% не са от Азия. Пациентите имат функционално състояние по скалата на ECOG 0 (43%) или 1 (57%) при изходното ниво. Пациентите имат средна телесна повърхност от 1,7 m² (диапазон: от 1,1 до 2,3). Медианата на времето от поставянето на диагнозата е 44 дни (диапазон: 2 до 6 010); 37% от видовете тумори са дифузни, 15% – чревни; 84% имат стомашен аденокарцином, 16% – аденокарцином на GEJ; 12% имат локално авансирало заболяване, а 88% – метастатично заболяване.

Първичният резултат за ефикасност е преживяемостта без прогресия (progression-free survival, PFS), оценена от независима комисия за преглед (independent review committee, IRC) съгласно RECIST v1.1. Основният вторичен резултат за ефикасност е общата преживяемост (overall survival, OS). Други вторични резултати за ефикасността са честотата на обективен отговор (objective response rate, ORR) и продължителността на отговора (duration of response, DOR), оценени от IRC съгласно RECIST v1.1.

В първичния анализ (окончателен анализ за PFS и междинен анализ за OS), проучването SPOTLIGHT демонстрира статистически значима полза по отношение на PFS (по оценка на IRC) и OS за пациентите, получавали золбетуксимаб в комбинация с mFOLFOX6, в сравнение с пациентите, получавали плацебо в комбинация с лечението с mFOLFOX6. HR за PFS е 0,751 (95% CI: 0,598, 0,942; 1-странна P = 0,0066), а HR за OS е 0,750 (95% CI: 0,601, 0,936; 1-странна P = 0,0053).

Актуализираният анализ за PFS и окончателният анализ за OS за SPOTLIGHT са представени в Таблица 5, а фигури 1 – 2 показват кривите на Kaplan-Meier.

В първичния анализ (окончателен анализ за PFS и междинен анализ за OS), проучването GLOW демонстрира статистически значима полза по отношение на PFS (по оценка на IRC) и OS за пациентите, получавали золбетуксимаб в комбинация с CAPOX, в сравнение с пациентите, получавали плацебо в комбинация с лечението с CAPOX. HR за PFS е 0,687 (95% CI: 0,544, 0,866; 1-странна P = 0,0007), а HR за OS е 0,771 (95% CI: 0,615, 0,965; 1-странна P = 0,0118).

Актуализираният анализ за PFS и окончателният анализ за OS за GLOW са представени в Таблица 5, а фигури 3 – 4 показват кривите на Kaplan-Meier.

Таблица 5. Резултати за ефикасност в SPOTLIGHT и GLOW

Крайна точка	SPOTLIGHT ^a		GLOW ^b	
	Золбетуксимаб с mFOLFOX6 n=283	Плацебо с mFOLFOX6 n=282	Золбетуксимаб с CAPOX n=254	Плацебо с CAPOX n=253
Преживяемост без прогресия				
Брой (%) пациенти със събития	159 (56,2)	187 (66,3)	153 (60,2)	182 (71,9)
Медиана в месеци (95% CI) ^b	11,0 (9,7; 12,5)	8,9 (8,2; 10,4)	8,2 (7,3; 8,8)	6,8 (6,1; 8,1)
Съотношение на риска (95% CI) ^{г,д}	0,734 (0,591; 0,910)		0,689 (0,552; 0,860)	
Обща преживяемост				
Брой (%) пациенти със събития	197 (69,6)	217 (77,0)	180 (70,9)	207 (81,8)
Медиана в месеци (95% CI) ^b	18,2 (16,1; 20,6)	15,6 (13,7; 16,9)	14,3 (12,1; 16,4)	12,2 (10,3; 13,7)
Съотношение на риска (95% CI) ^{г,д}	0,784 (0,644; 0,954)		0,763 (0,622; 0,936)	
Честота на обективен отговор (ORR), Продължителност на отговора (DOR)				
ORR (%) (95% CI) ^е	48,1 (42,1; 54,1)	47,5 (41,6; 53,5)	42,5 (36,4; 48,9)	39,1 (33,1; 45,4)
Медиана на DOR в месеци (95% CI) ^е	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 Дата на заключване на данните в SPOTLIGHT: 08 септември 2023 г., медиана на времето на проследяване на рамото на золбетуксимаб в комбинация с mFOLFOX6 е 18,0 месеца.

^b Дата на заключване на данните в GLOW: 12 януари 2024 г., медиана на времето на проследяване на рамото на золбетуксимаб в комбинация с CAPOX е 20,6 месеца.

^b Въз основа на изчисление по Kaplan-Meier.

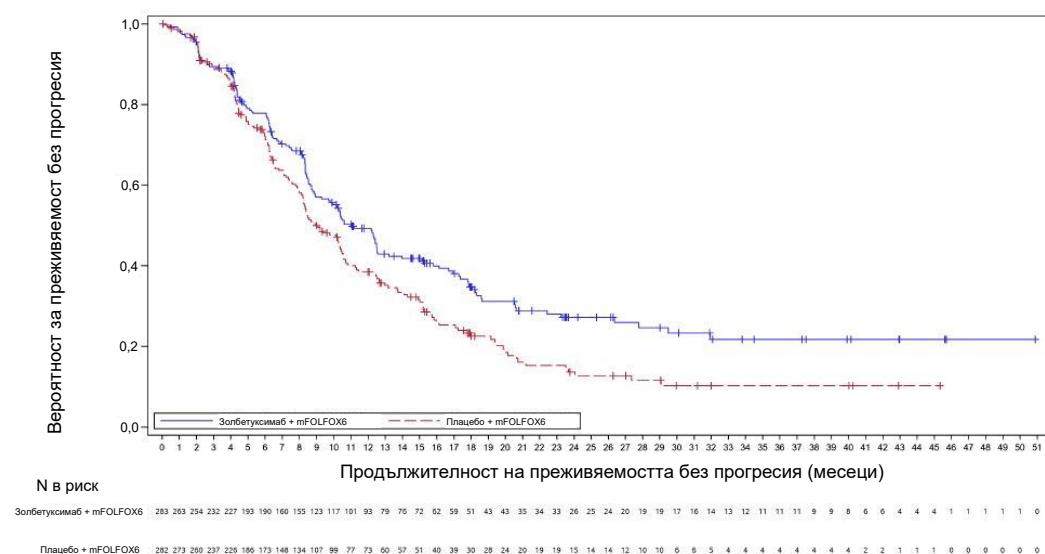
^г Факторите за стратификация са регион, брой места с метастази, предходна гастректомия от интерактивна технология за отговор и идентификатор (ID) на проучването (SPOTLIGHT/GLOW).

^д Въз основа на модела на Сох за пропорционалните рискове с лечение, област, брой органи с метастатични места, предходна гастректомия като обяснителни променливи и идентификатор на проучването (SPOTLIGHT/GLOW).

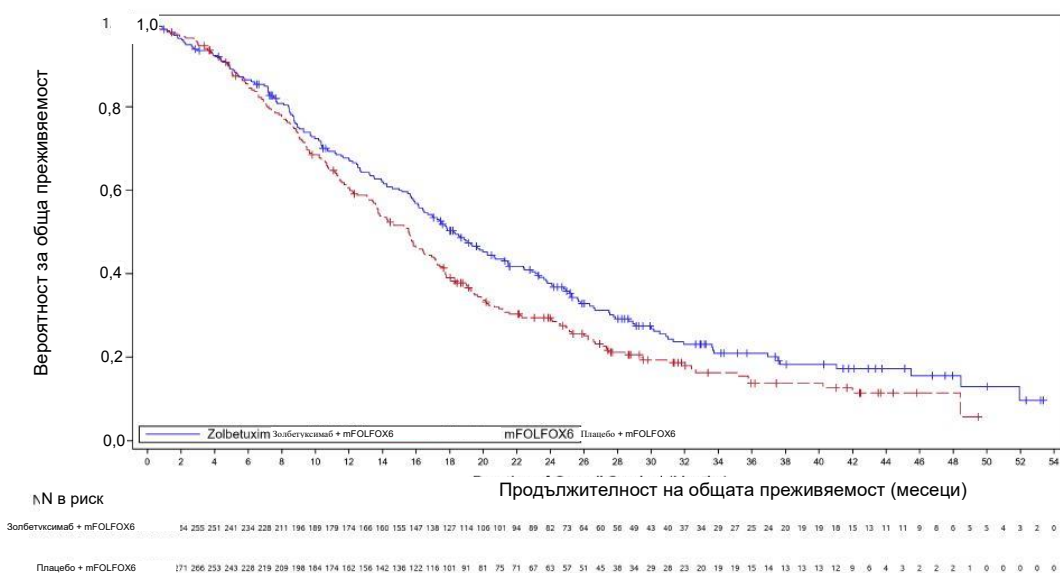
^е Въз основа на IRC оценка и непотвърдени отговори.

Комбинираният анализ за ефикасността в SPOTLIGHT и GLOW на окончателния анализ за OS и актуализирания анализ за PFS е довел до медиана на PFS (по оценка на IRC) от 9,2 месеца (95% CI: 8,4, 10,4) за золбетуксимаб в комбинация с mFOLFOX6/CAPOX спрямо 8,2 месеца (95% CI: 7,6, 8,4) за плацебо с mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,712, 95% CI: 0,610, 0,831] и медиана на OS за золбетуксимаб в комбинация с mFOLFOX6/CAPOX от 16,4 месеца (95% CI: 15,0, 17,9) спрямо 13,7 месеца (95% CI: 12,3, 15,3) за плацебо с mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,774, 95% CI: 0,672, 0,892].

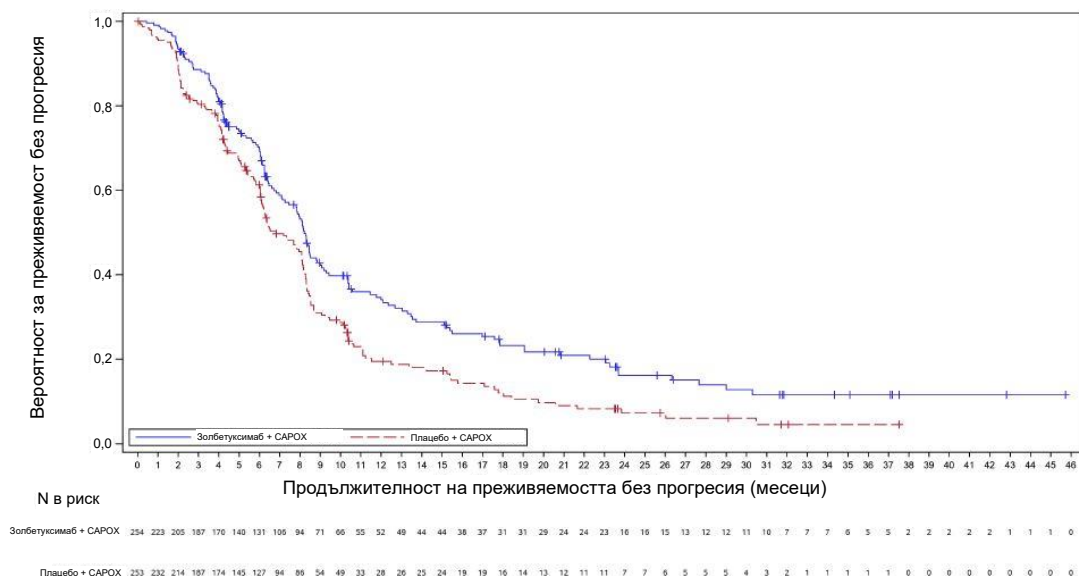
Фигура 1. Графика на Kaplan Meier за преживяемост без прогресия, SPOTLIGHT



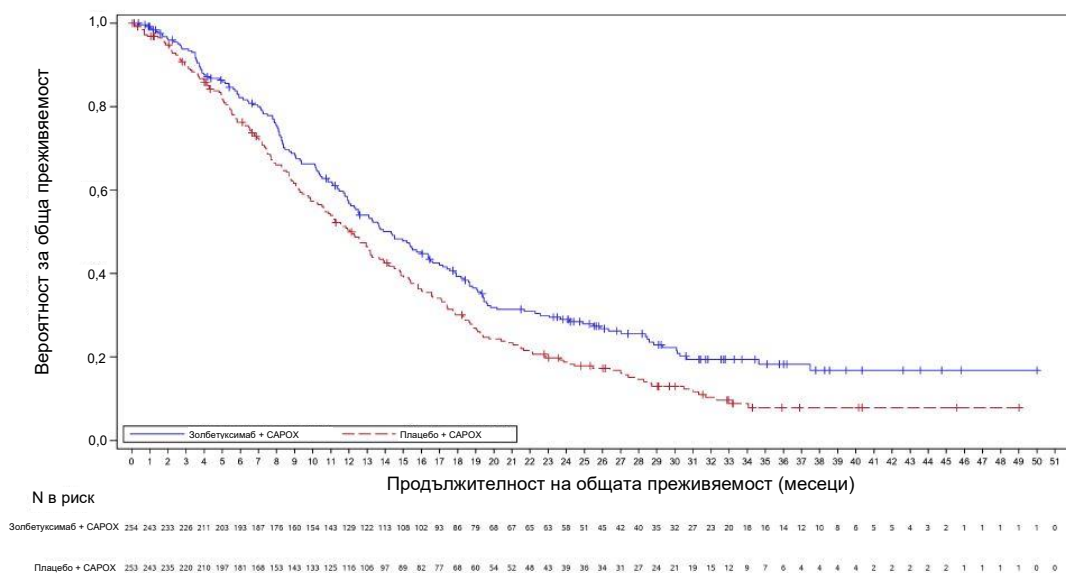
Фигура 2. Графика на Kaplan Meier за обща преживяемост, SPOTLIGHT



Фигура 3. Графика на Kaplan Meier за преживяемост без прогресия, GLOW



Фигура 4. Графика на Kaplan Meier за обща преживяемост, GLOW



Експлораторни подгрупови анализи на ефикасността за SPOTLIGHT и GLOW показват разлика в PFS и OS за участници от бяла раса спрямо пациенти азиатци.

За SPOTLIGHT при пациенти от бяла раса това е довело до PFS (по оценка на IRC) с HR- 0,872 [95% CI: 0,653; 1,164] и медиана на OS с HR- 0,940 [95% CI: 0,718; 1,231] за золбетуксимаб в комбинация с mFOLFOX6 спрямо плацебо с mFOLFOX6. При пациенти азиатци това е довело до PFS (по оценка на IRC) с HR - 0,526 [95% CI: 0,354; 0,781], и до OS с HR - 0,636 [95% CI: 0,450; 0,899] за золбетуксимаб в комбинация с mFOLFOX6 спрямо плацебо с mFOLFOX6. За GLOW при пациенти от бяла раса това е довело до PFS (оценена от IRC) с HR - 0,891 [95% CI: 0,622; 1,276] и OS с HR - 0,805 [95% CI: 0,579; 1,120] за золбетуксимаб в комбинация с CAPOX спрямо за плацебо с CAPOX. При пациенти азиатци, това е довело до PFS (по оценка на IRC) с HR - 0,616 [95% CI: 0,467; 0,813] и OS с HR - 0,710 [95% CI: 0,549; 0,917] за золбетуксимаб в комбинация с CAPOX спрямо плацебо с CAPOX.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със золбетуксимаб във всички подгрупи на педиатричната популация при аденокарцином на стомаха или GEJ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение золбетуксимаб показва дозопропорционална фармакокинетика при дози, вариращи от 33 mg/m² до 1000 mg/m². При приложение в доза 800/600 mg/m² на всеки 3 седмици стационарно състояние е постигнато до 24 седмици със средни (SD) C_{max} и AUC_{tau} съответно при 453 (82) µg/ml и 4125 (1169) ден•µg/ml въз основа на популационен фармакокинетичен анализ. При приложение в доза 800/400 mg/m² на всеки 2 седмици, се очаква стационарно състояние да бъде постигнато до 22 седмици със средни (SD) C_{max} и AUC_{tau} съответно 359 (68) µg/ml и 2 758 (779) ден•µg/ml, съответно въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

Разпределение

Изчисленият среден обем на разпределение на золбетуксимаб в стационарно състояние е 5,5 l.

Биотрансформация

Очаква се золбетуксимаб да се катаболизира до малки пептиди и аминокиселини.

Елиминиране

Клирънсът на золбетуксимаб (CL) намалява с течение на времето, като максималното понижение спрямо изходните стойности е 57,6%, което води до среден клирънс в стационарно състояние на популацията (CL_{ss}) 0,0117 l/h. Полуживотът на золбетуксимаб варира от 7,6 до 15,2 дни по време на лечението.

Специални популации

Старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ на показва, че възрастта [диапазон: от 22 до 83 години; 32,2% (230/714) са > 65 години, 5,0% (36/714) са > 75 години] няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на золбетуксимаб.

Раса и пол

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката на золбетуксимаб в зависимост от пола [62,3% мъже, 37,7% жени] или расата [50,1% бяла раса, 42,2% азиатска раса, 4,2% липсваща, 2,7% други и 0,8% черна раса].

Бъбречно увреждане

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ, използващ данни от клинични проучвания при пациенти с аденокарцином на стомаха или GEJ, не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката на золбетуксимаб при пациенти с лека (CrCL от ≥ 60 до < 90 ml/min; n=298) до умерена (CrCL от ≥ 30 до < 60 ml/min; n=109) степен на бъбречно увреждане въз основа на CrCL, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault. Золбетуксимаб е оценен само при ограничен брой пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (CrCL от ≥ 15 до < 30 ml/min; n=1). Ефектът на бъбречно увреждане в тежка степен върху фармакокинетиката на золбетуксимаб е неизвестен.

Чернодробно увреждане

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ, използващ данни от клинични проучвания при пациенти с аденокарцином на стомаха или GEJ, не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката на золбетуксимаб при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане, измерено чрез TB и AST (TB $\leq$ ULN и AST $>$ ULN или TB $>$ 1 до $1,5 \times$ ULN и всяка AST; n=108). Золбетуксимаб е оценен само при ограничен брой пациенти с чернодробно увреждане в умерена степен (TB $>$ 1,5 до $3 \times$ ULN и всяка AST; n=4) и не е оценен при пациенти с чернодробно увреждане в тежка степен (TB $>$ 3 до $10 \times$ ULN и всяка AST). Ефектът на чернодробно увреждане в умерена или тежка степен върху фармакокинетиката на золбетуксимаб е неизвестен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания върху животни за оценка на канцерогенността или мутагенността.

Не е наблюдавана токсичност или други свързани със золбетуксимаб нежелани ефекти върху сърдечносъдовата, дихателната или централната нервна система при мишки, на които е прилаган золбетуксимаб в продължение на 13 седмици при системна експозиция до 7,0 пъти по-висока от експозицията при хора, при препоръчителната доза 600 mg/m² (въз основа на AUC), или при маймуни циномоглус, на които е прилаган золбетуксимаб в продължение на 4 седмици при системна експозиция до 6,1 пъти по-висока от експозицията при хора, при препоръчителната доза 600 mg/m² (въз основа на AUC).

В проучване за токсичност върху ембрио-феталното развитие, при което золбетуксимаб е прилаган на бременни мишки по време на органогенезата при системна експозиция до 6,2 пъти по-висока експозицията при хора, при препоръчителната доза 600 mg/m² (въз основа на AUC), золбетуксимаб преминава плацентарната бариера. Получената концентрация на золбетуксимаб във феталния серум на 18-ия ден от бременността е по-висока от тази в серума на майката на 16-ия ден от бременността. Золбетуксимаб не е довел до външни или висцерални фетални аномалии (малформации или вариации).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аргинин
Фосфорна киселина (E 338)
Захароза
Полисорбат 80 (E 433)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

4 години.

Реконституиран разтвор във флакона

Реконституираните флакони може да се съхраняват на стайна температура ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) до 6 часа. Не ги замразявайте и не ги излагайте на пряка слънчева светлина. Изхвърлете неизползваните флакони с реконституиран разтвор след изтичане на препоръчителното време на съхранение.

Разреден разтвор в инфузионния сак

От микробиологична гледна точка разреденият разтвор в сака трябва да се приложи незабавно. Ако не се приложи незабавно, приготвеният инфузионен сак трябва да се съхранява:

- в хладилник (от 2°C до 8°C) за не повече от 24 часа, включително времето за инфузия, от края на приготвянето на инфузионния сак. Да не се замразява.
- на стайна температура ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) за не повече от 8 часа, включително времето за инфузия, считано от момента, в който приготвеният инфузионен сак бъде изваден от хладилника.

Да не се излага на пряка слънчева светлина. Изхвърлете неизползваните приготвени инфузионни сакове след изтичане на препоръчителното време на съхранение.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Vyloy 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор във флакон

20 ml флакон от стъкло тип I със защита срещу отваряне по европейски стандарт, сива бромобутилова гумена запушалка с етиленов тетрафлуороетиленов филм и алуминиева обкатка със зелена капачка.

Vyloy 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор във флакон

50 ml флакон от стъкло тип I със защита срещу отваряне по европейски стандарт, сива бромобутилова гумена запушалка с етиленов тетрафлуороетиленов филм и алуминиева обкатка с лилава капачка.

Видове опаковки: 100 mg една картонена опаковка, съдържаща 1 или 3 флакона.

Вид опаковка: 300 mg една картонена опаковка, съдържаща 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за приготвяне и приложение

Реконституиране в еднородов флакон

- Следвайте процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти.
- Използвайте подходяща асептична техника за реконституиране и приготвяне на разтворите.
- Изчислете препоръчителната доза въз основа на телесната повърхност на пациента, за да определите броя на необходимите флакони.

- Реконституирайте всеки флакон, както следва: По възможност насочете потока на стерилната вода за инжекции по стените на флакона, а не директно върху лиофилизирания прах:
 - а. флакон от 100 mg: бавно добавете 5 ml стерилна вода за инжекции, при което ще получите разтвор с концентрация 20 mg/ml золбетуксимаб
 - б. флакон от 300 mg: бавно добавете 15 ml стерилна вода за инжекции, при което ще получите разтвор с концентрация 20 mg/ml золбетуксимаб
- Бавно въртете всеки флакон, докато съдържанието се разтвори напълно. Оставете реконституирания(те) флакон(и) да се успокои(ят). Проверете визуално разтвора, докато мехурчетата изчезнат. Не разклащайте флакона.
- Проверете визуално разтвора за твърди частици и промяна на цвета. Реконституираният разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до леко жълт и без видими частици. Изхвърлете флаконите с видими частици или промяна на цвета.
- Въз основа на изчисленото количество на дозата реконституираният разтвор от флакона(ите) трябва да се добави незабавно към инфузионния сак. Този продукт не съдържа консерванти. Ако не се използват незабавно, вижте точка 6.3 за съхранение на реконституирани флакони.

Разреждане в инфузионен сак

- Изтеглете изчисленото количество на дозата реконституиран разтвор от флакона(ите) и го прехвърлете в инфузионен сак.
- Разрежете с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор. Размерът (обемът) на инфузионния сак трябва да позволява да се побере достатъчно разреждател, за да се постигне крайна концентрация 2 mg/ml золбетуксимаб.

Разреденият разтвор за прилагане на золбетуксимаб е съвместим със сакове за интравенозна инфузия, изработени от полиетилен (PE), полипропилен (PP), поливинилхлорид (PVC) с пластификатор [ди-(2-етилхексил) фталат (DEHP) или триоктил тримелитат (TOTM)], съполимер на етилен-пропилен, съполимер на етилен-винилацетат (EVA), съполимер на PP и стирен-етилен-бутилен-стирен или стъкло (бутилка за приложение) и инфузионни тръбички, изработени от PE, полиуретан (PU), PVC с пластификатор [DEHP, TOTM или ди(2-етилхексил) терефталат], полибутадиен (PB) или модифициран с еластомер PP с вградени филтърни мембрани (размер на порите 0,2 µm), изработени от полиетерсулфон (PES) или полисулфон.

- Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане. Не разклащайте сака.
- Преди употреба проверете визуално инфузионния сак за частици. Разреденият разтвор трябва да е без видими частици. Не използвайте инфузионния сак, ако се наблюдават частици.
- Изхвърлете неизползваното количество, останало в еднородните флакони.

Приложение

- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна система.
- Приложете инфузията незабавно в продължение на минимум 2 часа посредством интравенозна система. Не прилагайте като интравенозна струйна или болус инжекция.

Не са наблюдавани несъвместимости със затворени системи за транспортиране на лекарства, изработени от PP, PE, неръждаема стомана, силикон (каучук/масло/смола), полиизопрен, PVC или с пластификатор [TOTM], съполимер на акрилонитрил-бутадиен-стирен (ABS), съполимер на метилметакрилат-ABS, термопластичен еластомер, политетрафлуороетилен, поликарбонат, PES, акрилен съполимер, полибутилентерефталат, PB или съполимер на EVA.

Не са наблюдавани несъвместимости с централен порт, изработен от силиконов каучук, титанова сплав или PVC с пластификатор [TOTM].

- Препоръчва се по време на приложението да се използват вградени филтри (с големина на порите от 0,2 µm с материалите, изброени по-горе).
- Ако не се приложи незабавно, вижте точка 6.3 за съхранение на приготвения инфузионен сак.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 септември 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. <ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И > ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

Б. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vylooy 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Золбетуксимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон с прах съдържа 100 mg золбетуксимаб.
След реконституиране всеки милилитър от разтвора съдържа 20 mg золбетуксимаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа аргинин, фосфорна киселина (E 338), захароза и полисорбат 80 (E 433).

За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон
3 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.
Да не се разклаща.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Нидерландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyloу 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Золбетуксимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 100 mg золбетуксимаб.
След реконституиране всеки ml съдържа 20 mg золбетуксимаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа аргинин, Е 338, захароза и Е 433.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За i.v. приложение след реконституиране и разреждане.
Да не се разклаща.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vylooy 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Золбетуксимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон с прах съдържа 300 mg золбетуксимаб.
След реконституиране всеки милилитър от разтвора съдържа 20 mg золбетуксимаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа аргинин, фосфорна киселина (Е 338), захароза и полисорбат 80 (Е 433).

За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.
Да не се разклаща.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1856/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vyloу 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Золбетуксимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 300 mg золбетуксимаб.
След реконституиране всеки ml съдържа 20 mg золбетуксимаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа аргинин, Е 338, захароза и Е 433.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За i.v. приложение след реконституиране и разреждане.
Да не се разклаща.
Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1856/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Vyloy 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Vyloy 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

золбетуксимаб (zolbetuximab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vyloy и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Vyloy
3. Как се прилага Vyloy
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vyloy
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vyloy и за какво се използва

Vyloy съдържа активното вещество золбетуксимаб, което е моноклонално антитяло, което може да разпознава и да се прикрепва към определени ракови клетки. Прикрепвайки се към тези ракови клетки, лекарството кара имунната система да ги атакува и убива.

Това лекарство се използва за лечение на възрастни с рак на стомаха (стомашен) или на гастроезофагеалната връзка. Гастроезофагеалната връзка е мястото, където хранопроводът се съединява със стомаха.

Това лекарство се прилага при пациенти, чиито тумори са положителни за протеина на „*Claudin18.2 (CLDN18.2)*” (което означава, че протеинът се произвежда в клетките) и отрицателни за „рецептор на човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2)” (което означава, че не се произвеждат никакви или се произвеждат само малки количества от протеина). То се прилага при пациенти, при които ракът на стомаха или гастроезофагеалната връзка не може да бъде отстранен чрез операция или се е разпространил в други части на тялото.

Това лекарство се прилага в комбинация с други противоракови лекарства, които съдържат флуоропиримидин и/или платина. Важно е да прочетете листовките и на тези други лекарства. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Vyloу

Не трябва да Ви бъде прилаган Vyloу

- ако сте алергични към золбетуксимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като то може да причини:

- **Алергични реакции (реакции на свръхчувствителност), включително анафилаксия.** Сериозни алергични реакции могат да възникнат по време на или след като Ви бъде приложена инфузията. Трябва да кажете на Вашия лекар или да потърсите медицинска помощ веднага, ако имате някой от следните симптоми на сериозна алергична реакция:
 - сърбящи, подути, розови или червени участъци по кожата (копривна треска),
 - кашлица, която не изчезва,
 - проблеми с дишането, като хрипове, или
 - стягане на гърлото/промяна в гласа.
- **Реакции, свързани с инфузията.** Тежки реакции, свързани с инфузията (вливането), могат да възникнат по време на или след като Ви бъде приложена инфузията. Трябва да кажете на Вашия лекар или да потърсите медицинска помощ веднага, ако имате някой от следните симптоми на реакция, свързана с инфузията:
 - гадене (усещане за повдигане),
 - повръщане (повдигане),
 - болки в стомаха,
 - повишено слюноотделяне (хиперсекреция на слюнка),
 - повишена температура,
 - дискомфорт в гърдите,
 - студени тръпки или треперене,
 - болки в гърба,
 - кашлица или
 - високо кръвно налягане (хипертония).
- **Гадене и повръщане.** Уведомете Вашия лекар, ако Ви се гади преди инфузията да Ви бъде приложена. Гаденето и повръщането са много често срещани по време на лечение и понякога могат да бъдат тежки. Вашият лекар може да Ви даде друго лекарство преди всяка инфузия, за да облекчи гаденето и повръщането.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако имате тези признаци и симптоми или ако те се влошат. Вашият лекар може да:

- Ви даде други лекарства, за да намали симптомите Ви или да предотврати усложненията
- да намали скоростта на инфузията, или
- да спре лечението Ви за определен период от време или напълно.

Деца и юноши

Няма съответна употреба на Vyloу при деца и юноши, тъй като не е проучван в тази възрастова група за лечение на рак на стомаха или гастроезофагеалната връзка.

Други лекарства и Vyloу

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без лекарско предписание.

Бременност

Vyloу не трябва да се използва, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не го препоръча изрично. Не е известно дали това лекарство ще навреди на Вашето още неродено бебе. Ако сте

бременна, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Кърмене

Кърменето не се препоръчва по време на лечение с Vyloy. Не е известно дали това лекарство преминава във Вашата кърма. Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да кажете на Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Vyloy да повлияе на способността Ви за шофиране или работа с машини.

Vyloy съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 1,05 mg и 3,15 mg полисорбат 80 във всяка доза 100 mg и 300 mg Vyloy съответно. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате известни алергии.

Vyloy за инфузия съдържа натрий

Това лекарство не съдържа натрий, но за разреждане на този продукт преди инфузия се използва солеви разтвор. Говорете с Вашия лекар, ако сте на диета с ниско съдържание на сол.

3. Как се прилага Vyloy

Vyloy ще Ви бъде приложен в болница или клиника под наблюдението на лекар с опит в лечението на рак. Това лекарство ще Ви бъде приложено под формата на интравенозна инфузия (вливане) във вената Ви в продължение на поне 2 часа.

Колко Vyloy ще Ви бъде приложен

Вашият лекар ще прецени колко от това лекарство да Ви бъде приложено. Обикновено това лекарство ще Ви бъде прилагано на всеки 2 или 3 седмици в зависимост от другите противоракови лекарства, избрани от Вашия лекар. Вашият лекар ще прецени от колко курса на лечение се нуждаете.

Ако сте пропуснали доза Vyloy

Много е важно да не пропускаете доза от това лекарство. Ако пропуснете уговорен час, обадете се на Вашия лекар, за да пренасрочите Вашия час възможно най-скоро.

Ако сте спрели лечението с Vyloy

Не спирайте лечението с това лекарство, освен ако не сте го обсъдили с Вашия лекар. Спирането на лечението може да спре ефекта на лекарството.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои възможни нежелани реакции може да бъдат сериозни:

- **Реакции на свръхчувствителност (алергични реакции) (включително свръхчувствителност и анафилактична реакция) – чести** (може да засегнат до 1 на 10 души). Трябва да кажете на Вашия лекар или да потърсите медицинска помощ веднага, ако имате някой от тези симптоми на сериозна алергична реакция: сърбящи, подути, розови

или червени участъци по кожата (копривна треска), кашлица, която не изчезва, проблеми с дишането, като хрипове, или стягане на гърлото/промяна в гласа.

- **Реакция, свързана с инфузията – чести** (може да засегнат до 1 на 10 души). Трябва да кажете на Вашия лекар или да потърсите медицинска помощ веднага, ако имате някой от тези симптоми на реакция, свързана с инфузията: гадене, повръщане, болки в стомаха, повишено слюноотделяне (хиперсекреция на слюнка), повишена температура, дискомфорт в гърдите, студени тръпки или треперене, болки в гърба, кашлица или високо кръвно налягане (хипертония).
- **Гадене и повръщане – много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души). Уведомете Вашия лекар, ако тези симптоми не изчезнат или се влошат.

Други възможни нежелани реакции:

Ако тези нежелани реакции станат тежки, уведомете Вашия лекар.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- понижен апетит
- нисък брой бели кръвни клетки
- ниски нива на албумин в кръвта (хипоалбуминемия)
- подуване на долната част на краката или ръцете (периферен оток)
- намаляване на теглото
- повишена температура (пирексия)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- нарушено храносмилане (диспепсия)
- повишено слюноотделяне (хиперсекреция на слюнка)
- повишено кръвно налягане (хипертония)
- втрисане

Нечести (могат да засегнат не повече от 1 на 100 души)

- възпаление на лигавицата на стомаха (гастрит)

Други нежелани реакции, които са съобщени с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- загуба на белтъчини през храносмилателния тракт (протеин-губеща гастроентеропатия)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vyloy

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра са отговорни за правилното съхранение на това лекарство и изхвърлянето на неизползвания продукт. Посочената по-долу информация е предназначена за медицинските специалисти.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“, „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не съхранявайте неизползваното количество в еднодозовите флакони за повторна употреба. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vyloу

- Активното вещество е золбетуксимаб.
- Един флакон от 100 mg с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 100 mg золбетуксимаб.
- Един флакон от 300 mg с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 300 mg золбетуксимаб.
- След реконституиране всеки милилитър от разтвора съдържа 20 mg золбетуксимаб.
- Другите съставки са аргинин, фосфорна киселина (E 338), захароза и полисорбат 80 (E 433) (вижте точка 2 „Vyloу съдържа полисорбат 80“).

Как изглежда Vyloу и какво съдържа опаковката

Vyloу прах за концентрат за инфузионен разтвор е бял до белезникав лиофилизиран прах.

Vyloу се доставя в картонена кутия, съдържаща 1 или 3 стъклени флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Astellas Ireland Co. Limited
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tlf.: +45 43 430355

Tel: +356 22588600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 14011400

Ísland

Vistor
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

Novagem Ltd
Τηλ: +357 22 483858

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: +46 (0)40-650 15 00

Latvija

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

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за приготвяне и приложение

Реконституиране в еднодозов флакон

- Следвайте процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти.
- Използвайте подходяща асептична техника за реконституиране и приготвяне на разтворите.
- Изчислете препоръчителната доза въз основа на телесната повърхност на пациента, за да определите броя на необходимите флакони.
- Реконституирайте всеки флакон, както следва: По възможност насочете потока на стерилната вода за инжекции по стените на флакона, а не директно върху лиофилизирания прах:
 - a. флакон от 100 mg: бавно добавете 5 ml стерилна вода за инжекции, при което ще получите разтвор с концентрация 20 mg/ml золбетуксимаб
 - b. флакон от 300 mg: бавно добавете 15 ml стерилна вода за инжекции, при което ще получите разтвор с концентрация 20 mg/ml золбетуксимаб
- Бавно въртете всеки флакон, докато съдържанието се разтвори напълно. Оставете реконституирания(те) флакон(и) да се успокои(ят). Проверете визуално разтвора, докато мехурчетата изчезнат. Не разклащайте флакона(ите).
- Проверете визуално разтвора за твърди частици и промяна на цвета. Реконституираният разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до леко жълт и без видими частици. Изхвърлете флаконите с видими частици или промяна на цвета.
- Въз основа на изчисленото количество на дозата реконституираният разтвор от флакона(ите) трябва да се добави незабавно към инфузионния сак. Този продукт не съдържа консерванти.

Разреждане в инфузионен сак

- Изтеглете изчисленото количество на дозата реконституиран разтвор от флакона(ите) и го прехвърлете в инфузионен сак.
- Разрежете с 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид инфузионен разтвор. Размерът (обемът) на инфузионния сак трябва да позволява да се побере достатъчно разреждател, за да се постигне крайна концентрация 2 mg/ml золбетуксимаб.

Разреденият разтвор за прилагане на золбетуксимаб е съвместим със сакове за интравенозна инфузия, изработени от полиетилен (PE), полипропилен (PP), поливинилхлорид (PVC) с пластификатор [ди-(2-етилхексил) фталат (DEHP) или триоктил тримелитат (TOTM)], съполимер на етилен-пропилен, съполимер на етилен-винилацетат (EVA), съполимер на PP и стирен-етилен-бутилен-стирен или стъкло (бутилка за приложение) и инфузионни тръбички, изработени от PE, полиуретан (PU), PVC с пластификатор [DEHP, TOTM или ди(2-етилхексил) терефталат], полибутадиев (PB) или модифициран с еластомер PP с вградени филтърни мембрани (размер на порите 0,2 µm), изработени от полиетерсулфон (PES) или полисулфон.

- Смесете разреждения разтвор чрез внимателно обръщане. Не разклащайте сака.
- Преди употреба проверете визуално инфузионния сак за частици. Разрежденият разтвор трябва да е без видими частици. Не използвайте инфузионния сак, ако се наблюдават твърди частици.
- Изхвърлете неизползваното количество, останало в еднодозовите флакони.

Приложение

- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна система.
- Приложете инфузията незабавно в продължение на минимум 2 часа посредством интравенозна система. Не прилагайте като интравенозна струйна или болус инжекция.

Не са наблюдавани несъвместимости със затворени системи за транспортиране на лекарства, изработени от PP, PE, неръждаема стомана, силикон (каучук/масло/смола), полиизопрен, PVC или с пластификатор [TOTM], съполимер на акрилонитрил-бутадиен-стирен (ABS), съполимер на метилметакрилат-ABS, термопластичен еластомер, политетрафлуороетилен, поликарбонат, PES, акрилен съполимер, полибутилентерефталат, PB или съполимер на EVA.

Не са наблюдавани несъвместимости с централен порт, изработен от силиконов каучук, титанова сплав или PVC с пластификатор [TOTM].

- Препоръчва се по време на приложението да се използват вградени филтри (с големина на порите от 0,2 µm с материалите, изброени по-горе).

Изхвърляне

Vylooy е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.