

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vyloy 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Vyloy 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vyloy 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 100 mg zolbetuksimabo (*zolbetuximabum*).

Vyloy 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 300 mg zolbetuksimano (*zolbetuximabum*)

Kiekviename paruošto tirpalo ml yra 20 mg zolbetuksimabo.

Zolbetuksimabas gaminamas kininių žiurkėnukų patelių kiaušidžių ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename koncentrato tirpalo ml yra 0,21 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti arba beveik balti, liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vyloy kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais skirtas suaugusių pacientų, sergančių lokaliai išplitusia neoperabilia arba metastazavusia HER2 neigiama skrandžio arba stemplės ir skrandžio jungties (SSJ) adenokarcinoma ir kurių navikai yra klaudinui (CLDN) 18.2 teigiami, pirmaeiliam gydymui (žr. 4.2 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti, pradėti ir stebėti gydytojas, turintis gydymo nuo vėžio patirties. Turi būti prieinamos priemonės padidėjusio jautrumo ir (arba) anafilaksinėms reakcijoms valdyti.

Pacientų atranka

Gydyti tinkami pacientai turi turėti CLDN18.2 teigiamą naviką, kuris apibrėžiamas kaip $\geq 75\%$ vidutiniškai stipriai ar stipriai nudažytų naviko ląstelių taikant membraninio CLDN18 imunohistocheminio dažymo metodą ir vertinant CE ženklų pažymėta atitinkamos numatytos

paskirties IVD medicinos priemone. Jei CE ženklų pažymėta IVD medicinos priemonė neprieinama, turi būti naudojamas alternatyvus patvirtintas tyrimo metodas.

Dozavimas

Prieš vartojimą

Jei prieš lašinant zolbetuksimabą pacientui pasireiškia pykinimas ir (arba) vėmimas, prieš atliekant pirmąją infuziją simptomų stiprumą reikia sumažinti iki ≤ 1 laipsnio.

Prieš kiekvieną zolbetuksimabo infuziją pacientams reikia taikyti premedikaciją antiemetinių vaistinių preparatų (pvz., NK-1 receptorių blokatorių ir 5-HT₃ receptorių blokatorių, taip pat kitų vaistinių preparatų, jei yra indikacijų) deriniu.

Premedikacija antiemetinių vaistinių preparatų deriniu svarbus pykinimui ir vėmimui valdyti, kad būtų galima išvengti ankstyvo gydymo zolbetuksimabu nutraukimo (žr. 4.4 skyrių). Taip pat galima apsvarstyti galimybę pagal vietines gydymo gaires taikyti premedikaciją sisteminiais kortikosteroidais, ypač prieš pirmąją zolbetuksimabo infuziją.

Rekomenduojama dozė

Rekomenduojamą zolbetuksimabo įsotinamąją dozę ir palaikomasias dozes reikia apskaičiuoti pagal kūno paviršiaus plotą (KPP), kaip nurodyta 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojama zolbetuksimabo dozė pagal KPP

Vienkartinė įsotinamoji dozė	Palaikomosios dozės	Gydymo trukmė
1-ojo ciklo 1-oji diena ^a 800 mg/m ² į veną, Zolbetuksimabą suleisti kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių). ^b	Pradedant trečiąja savaitė po vienkartinės įsotinamosios dozės – 600 mg/m ² į veną kas 3 savaites arba Pradedant antrąja savaitė po vienkartinės įsotinamosios dozės – 400 mg/m ² į veną kas 2 savaites Zolbetuksimabą suleisti kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių). ^b	Iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

- Gydymo zolbetuksimabu ciklo trukmė nustatoma atsižvelgiant į atitinkamą pagrindinio chemoterapinio gydymo planą (žr. 5.1 skyrių).
- Chemoterapijos dozavimo informacijos ieškokite chemoterapijos fluoropirimidino arba platinos vaistiniais preparatais skyrimo informacijoje.

Dozės keitimas

Zolbetuksimabo dozės mažinti nerekomenduojama. Nepageidaujamos zolbetuksimabo reakcijos valdomos mažinant infuzijos greitį, infuziją pertraukiant ir (arba) nutraukiant, kaip nurodyta 2 lentelėje.

2 lentelė. Zolbetuksimabo dozės keitimas

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas ^a	Dozės keitimas
Padidėjusio jautrumo reakcijos	Anafilaksinė reakcija, įtariama anafilaksija, 3 arba 4 laipsnio	Infuziją nedelsdami sustabdykite ir visam laikui nutraukite.
	2 laipsnio	Infuziją pertraukite, kol reakcija sumažės iki ≤ 1 laipsnio, tada ją atnaujinkite ir likusią infuziją sulašinkite mažesniu greičiu ^b . Prieš kitą infuziją taikykite premedikaciją antihistamininiais vaistinėmis preparatais ir infuziją atlikite 3 lentelėje nurodytu infuzijos greičiu.
Su infuzija susijusi reakcija	3 arba 4 laipsnio	Infuziją nedelsdami sustabdykite ir visam laikui nutraukite.
	2 laipsnio	Infuziją pertraukite, kol reakcija sumažės iki ≤ 1 laipsnio, tada ją atnaujinkite ir likusią infuziją sulašinkite mažesniu greičiu ^b . Prieš kitą infuziją taikykite premedikaciją antihistamininiais vaistinėmis preparatais ir infuziją atlikite 3 lentelėje nurodytu infuzijos greičiu.
Pykinimas	2 arba 3 laipsnio	Infuziją pertraukite, kol reakcija sumažės iki ≤ 1 laipsnio, tada ją atnaujinkite ir likusią infuziją sulašinkite mažesniu greičiu ^b . Kitą infuziją atlikite 3 lentelėje nurodytu infuzijos greičiu.
Vėmimas	4 laipsnio	Infuziją nutraukite visam laikui.
	2 arba 3 laipsnio	Infuziją pertraukite, kol reakcija sumažės iki ≤ 1 laipsnio, tada ją atnaujinkite ir likusią infuziją sulašinkite mažesniu greičiu ^b . Kitą infuziją atlikite 3 lentelėje nurodytu infuzijos greičiu.

- Toksiškumas buvo vertinamas pagal JAV nacionalinio vėžio instituto bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijų 4.03 versiją (*angl. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03, NCI-CTCAE v4.03*): 1 laipsnio - lengvas, 2 laipsnio – vidutinio sunkumo, 3 laipsnio – sunkus, o 4 laipsnio - pavojingas gyvybei.
- Mažesnę infuzijos greitį reikia nustatyti remiantis gydytojo klinikinio sprendimu, priimtu atsižvelgiant į paciento toleravimą, toksiškumo sunkumą ir anksčiau toleruotą infuzijos greitį (pacientų stebėjimo rekomendacijos išvardintos 4.4 skyriuje).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Pacientams, kurių amžius ≥ 65 metų, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie zolbetuksimabu gydytus 75 metų ir vyresnius pacientus yra nedaug.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas (kreatinino klirensas [KrKL] nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min.) arba vidutinio sunkumo (KrKL nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKL nuo ≥ 15 iki < 30 ml/min.), dozės rekomendacijų nenustatyta (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino [BB] koncentracija $\leq$ viršutinė normos riba [VNR] ir aspartataminotransferazės [AST] aktyvumas $>$ VNR; arba BB koncentracija $> 1\text{--}1,5 \times$ VNR, esant bet kokiam AST aktyvumui), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (BB $> 1,5\text{--}3 \times$ VNR esant bet kokiam AST aktyvumui) arba sunkus (BB $> 3\text{--}10 \times$ VNR esant bet kokiam AST aktyvumui), dozės rekomendacijų nenustatyta (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Zolbetuksimabas nėra skirtas vaikų populiacijai skrandžio arba stemplės ir skrandžio jungties adenokarcinomos gydymo indikacijai.

Vartojimo metodas

Zolbetuksimabas skirtas leisti į veną. Rekomenduojama dozė turi būti leidžiama infuzijos į veną būdu per ne mažiau kaip 2 valandas. Vaistinio preparato negalima į veną suleisti greitai arba iš karto (*bolus* būdu).

Jei zolbetuksimabas ir chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais leidžiami tą pačią dieną, pirmiausia reikia suleisti zolbetuksimabą.

Siekiant sumažinti galimas nepageidaujamas reakcijas, kiekvieną infuziją rekomenduojama pradėti 30–60 minučių lašinant mažesniu greičiu, o tada greitį palaipsniui didinti, atsižvelgiant į toleravimą infuzijos metu (žr. 3 lentelę).

Jei infuzijos trukmė ilgesnė už rekomenduojamą laikymo kambario temperatūroje trukmę (≤ 25 °C, 8 valandas nuo infuzinio tirpalo paruošimo), infuzijos maišelį reikia išmesti ir infuziją tęsti paruošus naują infuzijos maišelį (rekomenduojama laikymo trukmė nurodyta 6.3 skyriuje).

3 lentelė. Kiekvienai zolbetuksimabo infuzijai rekomenduojamas infuzijos greitis

Zolbetuksimabo dozė		Infuzijos greitis	
		Pirmąsias 30–60 minučių	Likusi infuzijos trukmė ^b
Vienkartinė įsotinamoji dozė (1-ojo ciklo 1-oji diena) ^a	800 mg/m ²	75 mg/m ² /val.	150–300 mg/m ² /val.
Palaikomosios dozės	600 mg/m ² kas 3 savaites	75 mg/m ² /val.	150–300 mg/m ² /val.
	arba 400 mg/m ² kas 2 savaites	arba 50 mg/m ² /val.	arba 100–200 mg/m ² /val.

- Zolbetuksimabo ciklo trukmė nustatoma atsižvelgiant į atitinkamą pagrindinės chemoterapijos planą (žr. 5.1 skyrių).
- Jei po 30–60 minučių nepageidaujamų reakcijų nepasireiškia, infuzijos greitį galima padidinti atsižvelgiant į toleravimą.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems zolbetuksimabu kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais, pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją ir padidėjusį jautrumą vaistiniam preparatui (žr. 4.8 skyrių).

Zolbetuksimabo infuzijos metu ir po jos (mažiausiai 2 valandas arba ilgiau, jei kliniškai indikuotina) pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia padidėjusio jautrumo reakcijų su simptomais ir požymiais, kurie rodytų labai tikėtiną anafilaksiją (dilgėlinė, pasikartojantis kosulys, gargimas ir spaudimo pojūtis gerklėje arba pakitęs balsas).

Padidėjusio jautrumo reakcijas reikia gydyti keičiant dozę pagal 2 lentelėje pateiktas rekomendacijas.

Su infuzija susijusios reakcijos

Klinikinių tyrimų metu zolbetuksimabo skiriant kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais pasireiškė su infuzija susijusių reakcijų (SISR) (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia su infuzija susijusių reakcijų požymių ir simptomų, įskaitant pykinimą, vėmimą, pilvo skausmą, seilių hipersekreciją, karščiavimą, diskomfortą krūtinėje, drebulį, nugaros skausmą, kosulį ir hipertenziją. Šie požymiai ir simptomai paprastai išnyksta nutraukus infuziją.

Su infuzija susijusias reakcijas reikia gydyti keičiant dozę pagal 2 lentelėje pateiktas rekomendacijas.

Pykinimas ir vėmimas

Pykinimas ir vėmimas buvo dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos klinikinių tyrimų metu gydant zolbetuksimabu kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais (žr. 4.8 skyrių).

Prieš kiekvieną zolbetuksimabo infuziją pykinimo ir vėmimo profilaktikai rekomenduojama taikyti premedikaciją antiemetinių vaistinių preparatų deriniu (žr. 4.2 skyrių).

Infuzijos metu ir po jos pacientus reikia stebėti ir gydyti taikant standartinį gydymą, įskaitant antiemetinius vaistinius preparatus arba skysčių atstatymą, kai kliniškai reikalinga.

Pykinimą ir vėmimą reikia gydyti keičiant dozę pagal 2 lentelėje pateiktas rekomendacijas.

Sušvelninimo priemonės prieš pradedant gydymą zolbetuksimabu

Prieš pradėdami gydymą zolbetuksimabu kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais, skiriantys gydytojai turi įvertinti konkretaus paciento toksinio poveikio virškinimo traktui riziką. Svarbu aktyviai valdyti pykinimą ir vėmimą, kad būtų mažesnė galima sumažėjusio zolbetuksimabo ir (arba) chemoterapijos poveikio rizika.

Prieš kiekvieną zolbetuksimabo infuziją pykinimo ir vėmimo profilaktikai rekomenduojama taikyti premedikaciją antiemetiniais vaistiniais preparatais. Infuzijos metu pacientus svarbu atidžiai stebėti ir toksinį poveikį virškinimo traktui valdyti infuziją pertraukiant ir (arba) mažinant infuzijos greitį, kad būtų sumažinta sunkių nepageidaujamų reakcijų arba ankstyvo gydymo nutraukimo rizika. Infuzijos metu ir po jos pacientus reikia stebėti ir gydyti taikant standartinį gydymą, įskaitant antiemetinius vaistinius preparatus arba skysčių atstatymą, kai tai kliniškai reikalinga.

Pacientai, neįtraukti į klinikinius tyrimus

Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo nustatytas visiškas arba dalinis skrandžio angos sindromas, teigiamas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijos testo rezultatas, žinoma aktyvi hepatito B ar C infekcija, reikšminga širdies ir kraujagyslių liga (pvz., III ar IV klasės pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją stazinis širdies nepakankamumas, anksčiau pasireiškusios reikšmingos skilvelinės aritmijos, QTc intervalas > 450 ms [vyrams] arba > 470 ms [moterims]) arba kuriems anksčiau buvo nustatytos metastazės centrinėje nervų sistemoje.

Informacija apie pagalbines medžiagas

Kiekviename šio vaistinio preparato 100 mg arba 300 mg flakone yra atitinkamai 1,05 ir 3,15 mg polisorbato 80. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų.

Šiame vaistiniame preparate natrio nėra, tačiau, zolbetuksimabui praskiesti prieš vartojant naudojamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalas, todėl į tai reikia atsižvelgti vertinant paciento suvartojamą dienos natrio kiekį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Oficialių zolbetuksimabo farmakokinetinės sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. Kadangi zolbetuksimabas iš kraujotakos pašalinamas katabolizmo būdu, metabolinė sąveika su kitais vaistiniais preparatais nėra tikėtina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Atsargumo sumetimais vaisingoms moterims gydymo metu reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kad išvengtų nėštumo.

Nėštumas

Duomenų apie zolbetuksimabo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikus reprodukcijos ir vystymosi tyrimą, kurio metu zolbetuksimabas vaikingoms pelių patelėms buvo leidžiamas į veną organogenezės laikotarpiu, nepageidaujamo poveikio nepastebėta (žr. 5.3 skyrių). Zolbetuksimabo nėštumo metu galima skirti, tik jei nauda yra didesnė už galimą riziką.

Žindymas

Nėra duomenų apie tai, ar zolbetuksimabo išsiskiria į gydomų moterų pieną, ir apie jo poveikį žindomam kūdikiui arba pieno gamybai. Kadangi yra žinoma, kad antikūnų gali išsiskirti į gydomų moterų pieną, ir dėl galimų sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui, gydymo zolbetuksimabu metu žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Tyrimų siekiant įvertinti zolbetuksimabo poveikį vaisingumui neatlikta. Taigi zolbetuksimabo poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zolbetuksimabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant zolbetuksimabo dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas (77,2 %), vėmimas (66,9 %), sumažėjęs apetitas (42 %), neutropenija (30,7 %), sumažėjęs neutrofilų skaičius (28,4 %), sumažėjęs svoris (21,9 %), karščiavimas (17,4 %), hipoalbuminemija (17,1 %), periferinė edema (13,9 %), hipertenzija (9 %), dispepsija (7,8 %), drebulys (5,2 %), seilių hipersekrecija (3,8 %), su infuzija susijusi reakcija (3,2 %) ir padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui (1,6 %).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 45 % zolbetuksimabu gydytų pacientų. Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo vėmimas (6,8 %), pykinimas (4,9 %) ir sumažėjęs apetitas (1,9 %).

Dvidešimt procentų pacientų dėl nepageidaujamų reakcijų visam laikui nutraukė gydymą zolbetuksimabu; dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko nutraukti gydymą, buvo vėmimas (3,8 %) ir pykinimas (3,3 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymą zolbetuksimabu teko pertraukti, pasireiškė 60,9 % pacientų; dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko pertraukti gydymą, buvo vėmimas (26,6 %), pykinimas (25,5 %), neutropenija (9,8 %), sumažėjęs neutrofilų skaičius (5,9 %), hipertenzija (3,2 %), drebulys (2,2 %), su infuzija susijusi reakcija (1,6 %), sumažėjęs apetitas (1,6 %) ir dispepsija (1,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų dažnis apskaičiuotas remiantis dviejų II fazės tyrimų ir dviejų III fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo 631 pacientas, duomenimis. Pacientams buvo skirta bent viena įsotinamoji 800 mg/m² zolbetuksimabo dozė, po kurios kas 3 savaites buvo skiriamos palaikomosios 600 mg/m² dozės kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais. Pacientų gydymo zolbetuksimabu trukmės mediana buvo 174 dienos (intervalas: nuo 1 iki 1 791 dienos).

Klinikinių tyrimų metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos išvardytos šiame skyriuje pagal dažnio kategoriją. Dažnio kategorijos apibrėžiamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija	Labai dažnas
	Sumažėjęs neutrofilų skaičius	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui	Dažnas
	Anafilaksinė reakcija	Nedažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoalbuminemia	Labai dažnas
	Sumažėjęs apetitas	
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas	Labai dažnas
	Pykinimas	
	Dispepsija	Dažnas
	Seilių hipersekrecija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas	Labai dažnas
	Periferinė edema	
	Drebulys	Dažnas
Tyrimai	Sumažėjęs svoris	Labai dažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusi reakcija	Dažnas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Integruota saugumo analizė parodė, kad visų laipsnių anafilaksinės reakcijos ir padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui reakcijos pasireiškimo dažnis zolbetuksimabo skiriant kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais buvo atitinkamai 0,5 % ir 1,6 %.

Sunkios (3 laipsnio) anafilaksinės reakcijos ir padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui pasireiškimo dažnis zolbetuksimabo skiriant kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais buvo atitinkamai 0,5 % ir 0,2 %.

Dėl anafilaksinės reakcijos 0,3 % pacientų gydymą zolbetuksimabu teko nutraukti visam laikui. Dėl padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui gydymą zolbetuksimabu teko pertraukti 0,3 % pacientų.

Dėl padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui zolbetuksimabo arba chemoterapijos fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais infuzijos greitis buvo sumažintas 0,2 % pacientų.

Su infuzija susijusi reakcija

Integruota saugumo analizė parodė, kad visų laipsnių SISR pasireiškimo dažnis zolbetuksimabo skiriant kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais buvo 3,2 %.

Sunkios (3 laipsnio) SISR pasireiškė 0,5 % pacientų, gydytų zolbetuksimabu kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais.

Dėl SISR 0,5 % pacientų gydymą zolbetuksimabu teko nutraukti visam laikui, o 1,6 % pacientų gydymą teko pertraukti. Dėl SISR zolbetuksimabo arba chemoterapijos fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais infuzijos greitis buvo sumažintas 0,3 % pacientų.

Pykinimas ir vėmimas

Integruota saugumo analizė parodė, kad visų laipsnių pykinimo ir vėmimo pasireiškimo dažnis zolbetuksimabo skiriant kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais

buvo atitinkamai 77,2 % ir 66,9 %. Pykinimas ir vėmimas dažniau pasireiškė pirmojo gydymo ciklo metu, o per tolesnius gydymo ciklus jų dažnis buvo mažesnis. Laiko mediana iki pykinimo ir vėmimo pasireiškimo pradžios zolbetuksimabo skiriant kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais buvo 1 diena. Vidutinė pykinimo ir vėmimo trukmė zolbetuksimabo skiriant kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais buvo atitinkamai 3 dienos ir 1 diena.

Stipraus (3 laipsnio) pykinimo ir vėmimo pasireiškimo dažnis zolbetuksimabo skiriant kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais buvo atitinkamai 11,6 % ir 13,6 %.

Dėl pykinimo 3,3 % pacientų gydymą zolbetuksimabu teko nutraukti visam laikui, o 25,5 % pacientų gydymą teko pertraukti. Dėl vėmimo 3,8 % pacientų gydymą zolbetuksimabu teko nutraukti visam laikui, o 26,6 % pacientų gydymą teko pertraukti. Zolbetuksimabo arba chemoterapijos fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais infuzijos greitis 9,7 % pacientų buvo sumažintas dėl pykinimo, o 7,8 % pacientų – dėl vėmimo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju reikia atidžiai stebėti, ar pacientui nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų, ir prireikus skirti palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai vaistiniai preparatai, kiti monokloniniai antikūnai ir antikūnų vaistinių preparatų konjugatai, ATC kodas – L01FX31.

Veikimo mechanizmas

Zolbetuksimabas yra chimerinis (pelės ir žmogaus IgG1) monokloninis antikūnas, nukreiptas prieš glaudžiosios jungties molekulę CLDN18.2. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad zolbetuksimabas selektyviai prisijungia prie ląstelių linijų, transfekuotų CLDN18.2, arba prie CLDN18.2 endogeniškai ekspresuojančių ląstelių linijų. Zolbetuksimabas dėl nuo antikūnų priklausomo ląstelių citotoksiškumo (*angl. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC*) ir nuo komplemento priklausomo citotoksiškumo (*angl. complement-dependent cytotoxicity, CDC*) sumažina CLDN18.2 teigiamų ląstelių skaičių. Nustatyta, kad citotoksiniai vaistiniai preparatai padidina CLDN18.2 ekspresiją žmogaus vėžio ląstelėse ir sustiprina zolbetuksimabo sukeltą ADCC ir CDC citotoksinį poveikį.

Farmakodinaminis poveikis

Remiantis pacientams, sergantiems lokaliai išplitusia neoperabilia arba metastazavusia HER2 neigiama skrandžio ar SSJ adenokarcinoma, kurių navikai CLDN18.2 teigiami, atlikta veiksmingumo ir saugumo ekspozicijos ir atsako analize, skiriant 800/400 mg/m² zolbetuksimabo dozes kas 2 savaites ir 800/600 mg/m² zolbetuksimabo dozes kas 3 savaites, kliniškai reikšmingų veiksmingumo ar saugumo skirtumų nesitikima.

Imunogeniškumas

Remiantis bendrąja dviejų III fazės tyrimų duomenų analize bendras imunogeniškumo dažnis buvo 9,5 % (antikūnų prieš vaistinį preparatą [APV] buvo nustatyta 46 iš 485 visų zolbetuksimabu gydytų pacientų, kurie buvo gydomi 800/600 mg/m² zolbetuksimabo doze kas 3 savaites kartu su mFOLFOX6 / CAPOX). Neutralizuojančių antikūnų dažnis buvo 3,3 % (16 iš 485 visų pacientų). Kadangi APV dažnis yra mažas, šių antikūnų poveikis zolbetuksimabo farmakokinetikai, saugumui ir (arba) veiksmingumui neaiškus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Skrandžio arba SSJ adenokarcinoma

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

Zolbetuksimabo ir chemoterapijos derinio saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti dviejuose III fazės dvigubai koduotuose atsitiktinių imčių daugiacentriuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 1 072 pacientai, kurių navikai buvo CLDN18.2 teigiami, HER2 neigiami, su lokaliai išplitusia neoperabilia arba metastazavusia skrandžio ar SSJ adenokarcinoma. CLDN18.2 teigiamumas (kuris apibrėžiamas kaip ≥ 75 % vidutiniškai stipriai ar stipriai nudažytų naviko ląstelių taikant membraninio CLDN18 imunohistocheminio dažymo metodą) buvo nustatytas imunohistocheminiu būdu, centrinėje laboratorijoje atliekant visų pacientų skrandžio arba SSJ naviko audinių mėginių VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx tyrimą.

Pacientai buvo atsitiktine tvarka santykiu 1:1 atrinkti vartoti zolbetuksimabo kartu su chemoterapija (n = 283 SPOTLIGHT, n = 254 – GLOW) arba placebą kartu su chemoterapija (n = 282 – SPOTLIGHT, n = 253 – GLOW). Zolbetuksimabo buvo leidžiama į veną iš pradžių (1-ojo ciklo 1-ąją dieną) skiriant 800 mg/m² įsotinamąją dozę, o vėliau kas 3 savaites skiriant palaikomąsias 600 mg/m² dozes kartu su mFOLFOX6 (oksaliplatina, folino rūgštimi ir fluorouracilu) arba CAPOX (oksaliplatina ir kapecitabinu).

Tyrimė SPOTLIGHT dalyvavusiems pacientams buvo atlikta nuo 1 iki 12 gydymo mFOLFOX6 kursų [85 mg/m² oksaliplatinos, 400 mg/m² folino rūgšties (leukovorino arba vietinio analogo), 400 mg/m² iš karto (bolus būdu) arba 2 400 mg/m² nepertraukiamos infuzijos būdu leidžiamo fluorouracilo] 42 dienų ciklo 1-ąją, 15-ąją ir 29-ąją dienomis. Po 12 gydymo kursų pacientams tyrėjo nuožiūra buvo leista tęsti gydymą zolbetuksimabu, 5-fluorouracilu ir folino rūgštimi (leukovorinu arba vietiniu analogu) iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Tyrimė GLOW dalyvavusiems pacientams buvo atlikta nuo 1 iki 8 gydymo CAPOX kursų 21 dienos ciklo 1-ąją dieną (130 mg/m² oksaliplatinos) ir nuo 1-osios iki 14-osios dienų (1 000 mg/m² kapecitabino). Po 8 gydymo oksaliplatina kursų pacientams tyrėjo nuožiūra buvo leista tęsti gydymą zolbetuksimabu ir kapecitabinu iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Abiejų tyrimų dalyvių pradinės charakteristikos iš esmės buvo panašios, išskyrus pacientų azijiečių ir ne azijiečių dalį.

Tyrimė SPOTLIGHT pacientų amžiaus mediana buvo 61 metai (intervalas: nuo 20 iki 86); 62 % pacientų buvo vyrai; 53 % pacientų buvo europidai, 38 % – azijiečiai; 31 % pacientų buvo iš Azijos, o 69 % – ne iš Azijos. Pacientų funkcinės būklės įvertinimas pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę tyrimo pradžioje buvo 0 (43 %) arba 1 (57 %). Pacientų vidutinis kūno paviršiaus plotas buvo 1,7 m² (intervalas: nuo 1,1 iki 2,5). Laiko nuo diagnozės nustatymo mediana buvo 56 dienos (intervalas: nuo 2 iki 5 366); 36 % navikų buvo difuzinio tipo, 24 % – žarnyno; 76 % pacientų sirgo skrandžio adenokarcinoma, 24 % pacientų sirgo SSJ adenokarcinoma; 16 % pacientų liga buvo lokaliai išplitusi, o 84 % – metastazavusi.

Tyrimė GLOW pacientų amžiaus mediana buvo 60 metų (intervalas: nuo 21 iki 83); 62 % pacientų buvo vyrai; 37 % pacientų buvo europidai, 63 % – azijiečiai; 62 % pacientų buvo iš Azijos, o 38 % – ne iš Azijos. Pacientų funkcinės būklės įvertinimas pagal ECOG skalę tyrimo pradžioje buvo 0 (43 %) arba 1 (57 %). Pacientų vidutinis kūno paviršiaus plotas buvo 1,7 m² (intervalas: nuo 1,1 iki 2,3). Laiko nuo diagnozės nustatymo mediana buvo 44 dienos (intervalas: nuo 2 iki 6 010); 37 % navikų buvo difuzinio tipo, 15 % – žarnyno; 84 % pacientų sirgo skrandžio adenokarcinoma, 16 % pacientų sirgo SSJ adenokarcinoma; 12 % pacientų liga buvo lokaliai išplitusi, o 88 % – metastazavusi.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), kuri pagal RECIST v1.1 kriterijus vertino nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK). Pagrindinė antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas (BI). Kitos antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo objektyvus atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė (AT), kuriuos pagal RECIST v1.1 kriterijus vertino NPK.

Pirminė tyrimo SPOTLIGHT analizė (galutinė IBLP analizė ir tarpinė BI analizė) parodė, kad zolbetuksimabu kartu su mFOLFOX6 gydytiems pacientams statistiškai reikšmingai pagerėjo IBLP (vertinimą atliko NPK) ir BI rodikliai, palyginti su pacientais, kurie vartojo placebą ir kartu jiems buvo skirtas gydymas mFOLFOX6. IBLP RS buvo 0,751 (95 % PI: 0,598; 0,942; vienusio kriterijaus p vertė = 0,0066), o BI RS – 0,750 (95 % PI: 0,601; 0,936; vienusio kriterijaus p vertė = 0,0053).

Tyrimo SPOTLIGHT atnaujinta IBLP ir galutinė BI analizės pateiktos 5 lentelėje, o 1–2 paveiksluose pateiktos Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) kreivės.

Pirminė tyrimo GLOW analizė (galutinė IBLP analizė ir tarpinė BI analizė) parodė, kad zolbetuksimabu kartu su CAPOX gydytiems pacientams statistiškai reikšmingai pagerėjo IBLP (vertinimą atliko NPK) ir BI rodikliai, palyginti su pacientais, kurie vartojo placebą ir kartu jiems buvo skirtas gydymas CAPOX. IBLP RS buvo 0,687 (95 % PI: 0,544; 0,866; vienusio kriterijaus p vertė = 0,0007), o BI RS – 0,771 (95 % PI: 0,615; 0,965; vienusio kriterijaus p vertė = 0,0118).

Tyrimo GLOW atnaujinta IBLP ir galutinė BI analizės pateiktos 5 lentelėje, o 3–4 paveiksluose pateiktos Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) kreivės.

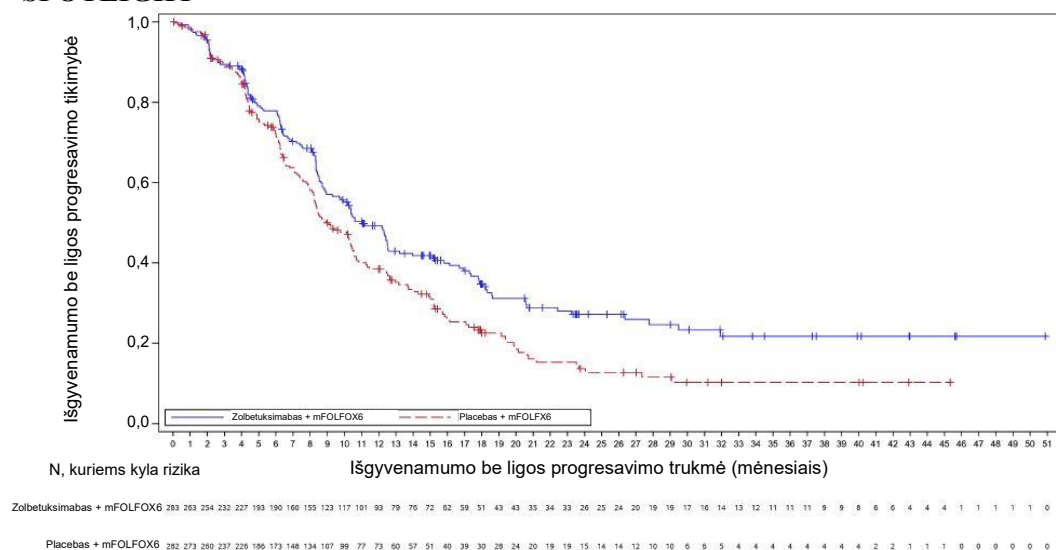
5 lentelė. Veiksmingumo rezultatai tyrimuose SPOTLIGHT ir GLOW

	SPOTLIGHT ^a		GLOW ^b	
	Zolbetuksimabas kartu su mFOLFOX6 n = 283	Placebas kartu su mFOLFOX6 n = 282	Zolbetuksimabas kartu su CAPOX n = 254	Placebas kartu su CAPOX n = 253
Vertinamoji baigtis				
Išgyvenamumas be ligos progresavimo				
Pacientų, kuriems nustatyta reiškinių, skaičius (%)	159 (56,2)	187 (66,3)	153 (60,2)	182 (71,9)
Mediana mėnesiai (95 % PI) ^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)
Rizikos santykis (95 % PI) ^{d,e}	0,734 (0,591; 0,910)		0,689 (0,552; 0,860)	
Bendras išgyvenamumas				
Pacientų, kuriems nustatyta reiškinių, skaičius (%)	197 (69,6)	217 (77,0)	180 (70,9)	207 (81,8)
Mediana mėnesiai (95 % PI) ^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)
Rizikos santykis (95 % PI) ^{d,e}	0,784 (0,644; 0,954)		0,763 (0,622; 0,936)	
Objektyvaus atsako dažnis (OAD), atsako trukmė (AT)				
OAD (%) (95 % PI)	48,1 (42,1; 54,1)	47,5 (41,6; 53,5)	42,5 (36,4; 48,9)	39,1 (33,1; 45,4)
AT mediana mėnesiai (95 % PI)	9,0 (7,5; 10,4)	8,1 (6,5; 11,4)	6,3 (5,4; 8,3)	6,1 (4,4; 6,3)

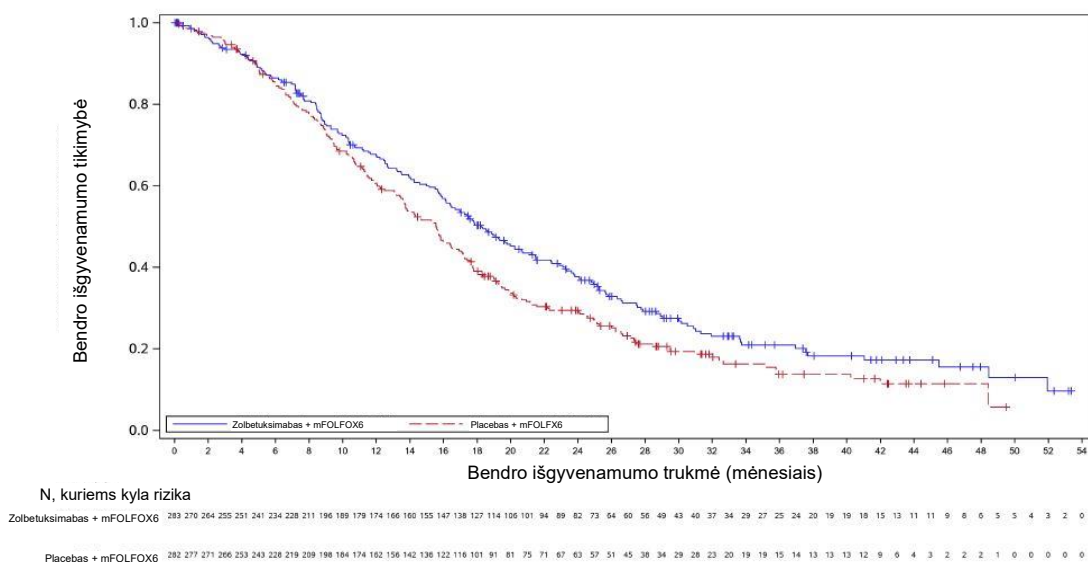
- SPOTLIGHT tyrimo duomenų rinkimo nutraukimas: 2023 m. rugsėjo 8 d., tolesnio zolbetuksimabo kartu su mFOLFOX6 grupės stebėjimo trukmės mediana – 18,0 mėnesių.
- GLOW tyrimo duomenų rinkimo nutraukimas: 2024 m. sausio 12 d., tolesnio zolbetuksimabo kartu su CAPOX grupės stebėjimo trukmės mediana – 20,6 mėnesio.
- Remiantis Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) apskaičiavimu.
- Stratifikacijos veiksniai buvo regionas, metastazių vietų skaičius, ankstesnė gastrektomija, nustatyta taikant interaktyviąją atsako technologiją, ir tyrimo ID (SPOTLIGHT / GLOW).
- Remiantis Kokso (Cox) proporcingos rizikos modeliu ir pasirinkus gydymą, regioną, organus, kuriuose yra metastazių, skaičių ir ankstesnę gastrektomiją kaip aiškinamuosius kintamuosius bei tyrimo ID (SPOTLIGHT / GLOW).
- Remiantis NPK vertinimu ir nepatvirtintais atsakymais.

Bendra SPOTLIGHT ir GLOW tyrimų veiksmingumo analizė (galutinė IBLP analizė ir tarpinė BI analizė) parodė, kad zolbetuksimabu kartu su mFOLFOX6 / CAPOX gydytų pacientų IBLP mediana buvo 9,2 mėnesio (vertinimą atliko NPK) (95 % PI: 8,4; 10,4), palyginti su 8,2 mėn. (95 % PI: 7,6; 8,4) skiriant placebą kartu su mFOLFOX6 / CAPOX [RS 0,712; 95 % PI: 0,610; 0,831], o BI mediana gydant zolbetuksimabu kartu su mFOLFOX6 / CAPOX buvo 16,4 mėnesio (95 % PI: 15,0; 17,9), palyginti su 13,7 mėn. (95 % PI: 12,3; 15,3) skiriant placebą kartu su mFOLFOX6 / CAPOX [RS 0,774, 95 % PI: 0,672; 0,892].

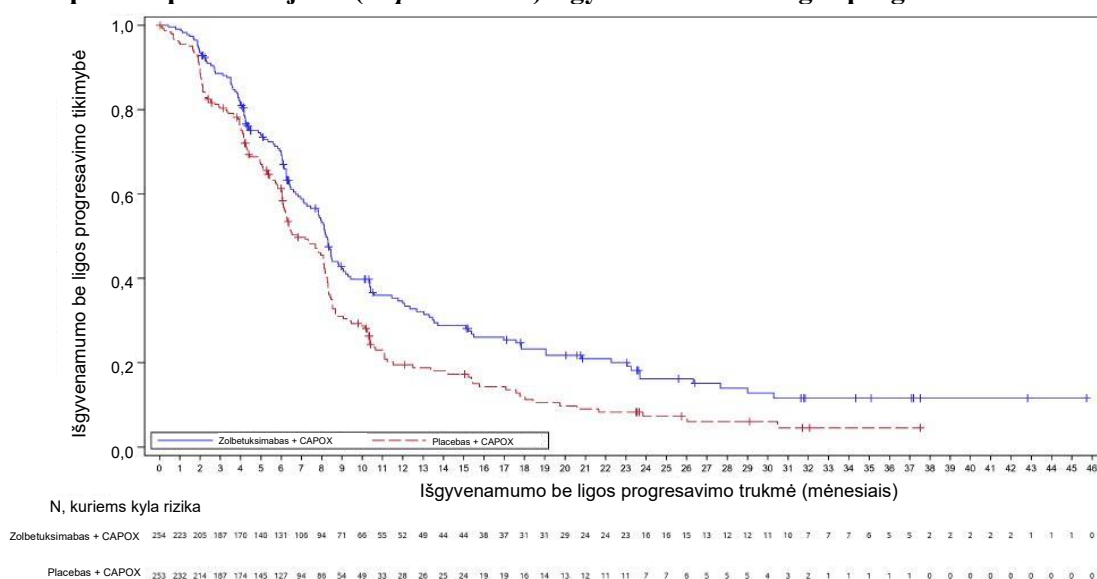
1 pav. Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivė, SPOTLIGHT



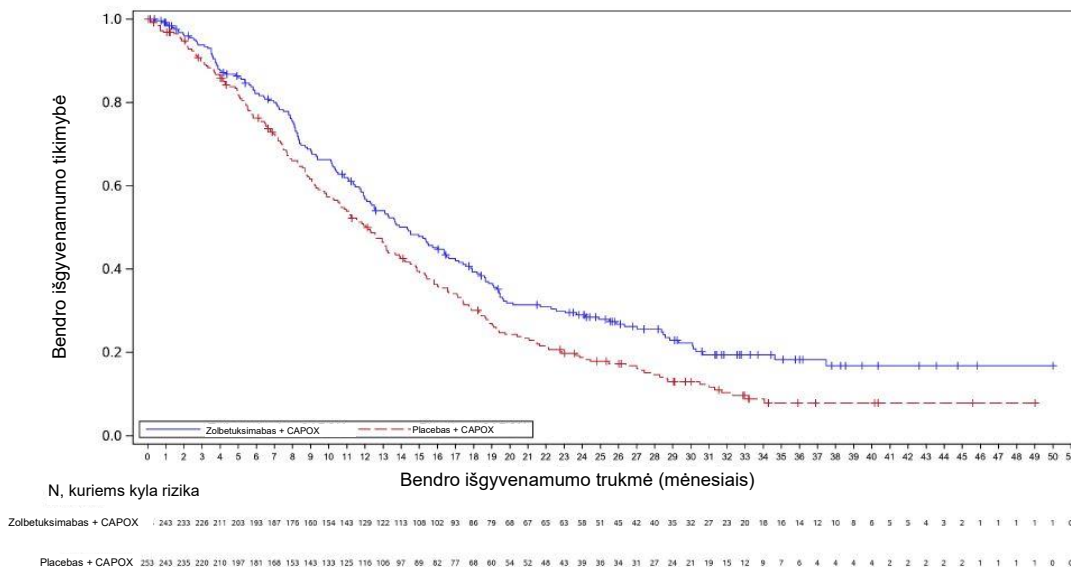
2 pav. Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) bendro išgyvenamumo kreivė, SPOTLIGHT



3 pav. Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivė, GLOW



4 pav. Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) bendro išgyvenamumo kreivė, GLOW



Tyrimų SPOTLIGHT ir GLOW veiksmingumo rezultatų tiriamosios pogrupių analizės parodė IBLP ir BI skirtumą tarp europidų ir azijiečių pacientų.

Tyrimė SPOTLIGHT zolbetuksimabu kartu su mFOLFOX6 gydytų europidų tiriamųjų IBLP (vertinimą atliko NPK) RS buvo 0,872 [95 % PI: 0,653; 1,164], BI RS buvo 0,940 [95 % PI: 0,718; 1,231], palyginti su placebo kartu su mFOLFOX6 grupe. Zolbetuksimabu kartu su mFOLFOX6 gydytų azijiečių tiriamųjų IBLP (vertinimą atliko NPK) RS buvo 0,526 [95 % PI: 0,354; 0,781], o BI RS buvo 0,636 [95 % PI: 0,450; 0,899], palyginti placebo kartu su mFOLFOX6 grupe. Tyrimė GLOW zolbetuksimabu kartu su CAPOX gydytų europidų tiriamųjų IBLP (vertinimą atliko NPK) RS buvo 0,891, [95 % PI: 0,622; 1,276], o BI RS buvo 0,805 [95 % PI: 0,579; 1,120], palyginti su placebo kartu su CAPOX grupe. Zolbetuksimabu kartu su CAPOX gydytų azijiečių tiriamųjų IBLP (vertinimą atliko NPK) RS buvo 0,616 [95 % PI: 0,467; 0,813], o BI RS buvo 0,710 [95 % PI: 0,549; 0,917], palyginti su placebo kartu su CAPOX grupe.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti zolbetuksimabo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis skrandžio arba SSJ adenokarcinomos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Į veną suleidus nuo 33 mg/m² iki 1 000 mg/m² dozės, zolbetuksimabas pasižymėjo dozei proporcinga farmakokinetika. Skiriant po 800/600 mg/m² kas 3 savaites, pusiausvyrinė koncentracija susidarė po 24 savaičių, o vidutinė (SN) C_{max} ir AUC_{tau} buvo atitinkamai 453 (82) µg/ml ir 4 125 (1 169) d.µg/ml remiantis populiacijos farmakokinetikos analize. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize tikėtina, kad skiriant po 800/400 mg/m² kas 2 savaites pusiausvyrinė koncentracija susidarys po 22 savaičių, o vidutinė (SN) C_{max} ir AUC_{tau} bus atitinkamai 359 (68) µg/ml ir 2 758 (779) d.µg/ml.

Pasiskirstymas

Vidutinis apskaičiuotasis zolbetuksimabo pasiskirstymo tūris susidarius pusiausvyrinei koncentracijai buvo 5,5 l.

Biotransformacija

Manoma, kad zolbetuksimabas katabolizuojamas į mažus peptidus ir aminorūgštis.

Eliminacija

Zolbetuksimabo klirensas (KL) laikui bėgant mažėjo, o didžiausias sumažėjimas nuo pradinio lygio buvo 57,6 %, todėl populiacijos vidutinis klirensas (KL_{ss}) susidarius pusiausvyrinei koncentracijai buvo 0,0117 l/val. Gydomo metu zolbetuksimabo pusinės eliminacijos laikas buvo nuo 7,6 iki 15,2 paros.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad amžius [intervalas: nuo 22 iki 83 metų; 32,2 % (230 iš 714) buvo > 65 metų, 5,0 % (36 iš 714) buvo > 75 metų] kliniškai reikšmingo poveikio zolbetuksimabo farmakokinetikai neturi.

Rasė ir lytis

Atlikus populiacijos farmakokinetikos analizę kliniškai reikšmingo lyties [62,3 % vyrų, 37,7 % moterų] arba rasės [50,1 % europidų, 42,2 % azijiečių, 4,2 % nežinomos rasės, 2,7 % kitų rasių ir 0,8 % juodaodžių] poveikio zolbetuksimabo farmakokinetikai nenustatyta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Atlikus pacientų, sergančių skrandžio ar SSJ adenokarcinoma, klinikinių tyrimų duomenų populiacijos farmakokinetikos analizę, pacientams, kuriems pagal KrKL (apskaičiuotą pagal *Cockcroft-Gault* formulę) buvo nustatytas lengvas (KrKL nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min.; $n = 298$) arba vidutinio sunkumo (KrKL nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min.; $n = 109$) inkstų funkcijos sutrikimas, kliniškai reikšmingų zolbetuksimabo farmakokinetikos skirtumų nenustatyta. Pacientų, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKL nuo ≥ 15 iki < 30 ml/min.; $n = 1$) ir su kuriais buvo atlikti zolbetuksimabo tyrimai, skaičius ribotas. Sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo poveikis zolbetuksimabo farmakokinetikai nežinomas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Atlikus pacientų, sergančių skrandžio ar SSJ adenokarcinoma, klinikinių tyrimų duomenų populiacijos farmakokinetikos analizę, pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, išmatuotas pagal BB ir AST (BB $\leq$ VNR ir AST $>$ VNR arba BB $> 1\text{--}1,5 \times$ VNR esant bet kokiam AST aktyvumui, $n = 108$), kliniškai reikšmingų zolbetuksimabo farmakokinetikos skirtumų nenustatyta. Pacientų, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (BB $> 1,5\text{--}3 \times$ VNR esant bet kokiam AST aktyvumui) ir buvo atlikti zolbetuksimabo tyrimai, skaičius ribotas ($n = 4$). Zolbetuksimabo tyrimų su pacientais, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (BB $> 3\text{--}10 \times$ VNR esant bet kokiam AST aktyvumui), nebuvo atlikta. Vidutinio sunkumo ar sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo poveikis zolbetuksimabo farmakokinetikai nežinomas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tyrimų su gyvūnais siekiant įvertinti kancerogeninį ar mutageninį poveikį atlikta nebuvo.

Pelėms zolbetuksimabo skiriant 13 savaičių ir esant sisteminei ekspozicijai, kuri buvo iki 7,0 kartų didesnė už tą, kuri susidaro žmogui vartojant rekomenduojamą 600 mg/m² dozę (remiantis AUC), arba krabaėdėms makakoms zolbetuksimabo skiriant 4 savaites ir esant sisteminei ekspozicijai, kuri buvo iki 6,1 karto didesnė už tą, kuri susidaro žmogui vartojant rekomenduojamą 600 mg/m² dozę (remiantis AUC), toksinio ar kitokio su zolbetuksimabu susijusio nepageidaujamo poveikio širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo ar centrinei nervų sistemoms nepastebėta.

Toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimo metu vaikingoms pelėms zolbetuksimabo skyrus organogenezės laikotarpiu ir esant sisteminei ekspozicijai, kuri buvo maždaug iki 6,2 karto didesnė už tą, kuri susidaro žmogui vartojant rekomenduojamą 600 mg/m² dozę (remiantis AUC),

zolbetuksimabas prasiskverbė pro placentos barjerą. Dėl to zolbetuksimabo koncentracija vaisiaus serume 18-ąją vaikingumo dieną buvo didesnė nei patelės serume 16-ąją vaikingumo dieną. Zolbetuksimabas nesukėlė jokių išorinių ar visceralinių vaisiaus anomalijų (apsigimimų ar pokyčių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Argininas
Fosfato rūgštis (E338)
Sacharozė
Polisorbatas 80 (E433)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai.

Paruoštas vartoti tirpalas flakone

Paruoštus vartoti flakonus galima laikyti kambario temperatūroje ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) iki 6 val. Jų negalima užšaldyti, juos reikia saugoti nuo tiesioginių saulės spindulių. Nepanaudotus flakonus su paruoštu tirpalu, kurie buvo laikomi ilgiau nei rekomenduojama laikymo trukmė, išmeskite.

Praskiestas tirpalas infuzijos maišelyje

Mikrobiologiniu požiūriu, praskiestą tirpalą infuzijos maišelyje reikia vartoti nedelsiant. Jei infuzijos tirpalas nesuvartojamas nedelsiant, paruoštą infuzijos maišelį reikia laikyti:

- šaldytuve ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$) ne ilgiau kaip 24 valandas nuo infuzijos maišelio paruošimo pabaigos, įskaitant infuzijos laiką. Negalima užšaldyti;
- kambario temperatūroje ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) ne ilgiau kaip 8 valandas nuo paruošto infuzijos maišelio išėmimo iš šaldytuvo, įskaitant infuzijos laiką.

Saugoti nuo tiesioginių saulės spindulių. Nepanaudotus paruoštus infuzijos maišelius, kurie buvo laikomi ilgiau nei rekomenduojama laikymo trukmė, išmeskite.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vartoti ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vyloy 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

20 ml I tipo stiklo flakonas su europietiško tipo kamščio sulaikymo grioveliu (angl. *blow-back*), pilku brombutilo gumos kamščiu su etileno tetrafluoretileno plėvele ir aliuminio sandarikliu su žaliu dangteliu.

Vyloy 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

50 ml I tipo stiklo flakonas su europietiško tipo kamščio sulaikymo grioveliu (angl. *blow-black*), pilku brombutilo gumos kamščiu su etileno tetrafluoretileno plėvele ir aliuminio sandarikliu su violetiniu dangteliu.

Pakuočių dydžiai 100 mg: viena kartono dėžutė, kurioje yra 1 arba 3 flakonai

Pakuočių dydžiai 300 mg: viena kartono dėžutė, kurioje yra 1 flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ruošimo ir vartojimo instrukcijos

Paruošimas vienadoziame flakone

- Laikykitės vaistinių preparatų nuo vėžio tinkamo ruošimo ir atliekų tvarkymo procedūrų.
- Tirpindami miltelius ir ruošdami tirpalą laikykitės tinkamų aseptikos reikalavimų.
- Apskaičiuokite rekomenduojamą dozę pagal paciento kūno paviršiaus plotą, kad nustatytumėte reikalingų flakonų skaičių.
- Kiekvieną flakoną paruoškite kaip nurodyta. Jei įmanoma, sterilaus injekcinio vandens srovę nukreipkite palei flakono sienelės, o ne tiesiai ant liofilizuotų miltelių.
 - a. 100 mg flakonas: lėtai įpilkite 5 ml sterilaus injekcinio vandens, paruoštame tirpale yra 20 mg/ml zolbetuksimabo.
 - b. 300 mg flakonas: lėtai įpilkite 15 ml sterilaus injekcinio vandens, paruoštame tirpale yra 20 mg/ml zolbetuksimabo.
- Kiekvieną flakoną švelniai pasukinėkite, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštą (-us) flakoną (-us) palikite nusistovėti. Stebėkite, kol iš tirpalo pasišalins visi burbuliukai. Flakono nekratykite.
- Apžiūrėkite, ar paruoštame tirpale nėra dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas, jame neturi būti matomų dalelių. Flakonus, kuriuose yra matomų dalelių arba kurių spalva pakitusi, išmeskite.
- Atsižvelgiant į apskaičiuotą dozę, paruoštą tirpalą iš flakono (-ų) reikia nedelsiant supilti į infuzijos maišelį. Šiame vaistiniame preparate nėra konservantų. Jei tuojau pat nesuleidote, žr. 6.3 skyriuje pateiktas paruoštų flakonų laikymo instrukcijas.

Skiedimas infuzijos maišelyje

- Iš flakono (-ų) ištraukite apskaičiuotą paruošto tirpalo dozę ir suleiskite į infuzijos maišelį.
- Praskieskite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Infuzijos maišelis turi būti tokio dydžio, kad jame tilptų pakankamas skiediklio kiekis ir galutinė zolbetuksimabo koncentracija būtų 2 mg/ml.

Praskiestas zolbetuksimabo dozavimo tirpalas yra suderinamas su intraveninės infuzijos maišeliais, pagamintais iš polietileno (PE), polipropileno (PP), polivinilchlorido (PVC) su bet kuriuo plastifikatoriumi [di-(2-etilheksil)ftalatu (DEHP) arba trioktiltrimelitu (TOTM)], etileno propileno kopolimeru, etileno-vinilacetato (EVA) kopolimeru, PP ir stireno-etileno-butileno-stireno kopolimeru arba stiklu (su buteliuku, skirtu naudoti atliekant infuziją), ir su infuzijos vamzdeliais, pagamintais iš PE, poliuretano (PU), PVC su bet kuriuo plastifikatoriumi [DEHP, TOTM arba di-(2-etilheksil)tereftalatu], polibutadieno (PB) arba elastomero, modifikuoto PP, su infuzinės sistemos filtrų membranomis (porų dydis: 0,2 µm) iš polietersulfono (PES) arba polisulfono.

- Maišelį atsargiai pavartykite, kad praskiestas tirpalas susimaišytų. Maišelio nekratykite.
- Prieš naudodami infuzijos maišelį, apžiūrėkite, ar jame nėra dalelių. Paruoštame tirpale neturi būti matomų dalelių. Jei pastebėtumėte dalelių, infuzijos maišelio nenaudokite.
- Vienadoziuose flakonuose likusį nepanaudotą tirpalą išmeskite.

Leidimas

- Negalima leisti kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą pačią infuzijos sistemą.
- Infuziją pradėkite nedelsiant ir atlikite per ne mažiau kaip 2 valandas naudodami intraveninę sistemą. Negalima suleisti į veną greitai arba iš karto (*boluso* būdu).

Nebuvo pastebėta nesuderinamumo su uždaros sistemos pernašos įtaisu, pagamintu iš PP, PE, nerūdijančiojo plieno, silikono (gumos / alyvos / dervos), poliizopreno, PVC arba su plastifikatoriumi [TOTM], akrilnitrilbutadienstirenu (ABS) kopolimeru, metilmetakrilato ABS kopolimeru, termoplastiniu elastomeru, politetrafluoretilenu, polikarbonatu, PES, akrilo kopolimeru, polibutileno tereftalatu, PB arba EVA kopolimeru.

Nebuvo pastebėta nesuderinamumo su centrinės prieigos prietaisu, pagamintu iš silikoninio kaučiuko, titano lydinio arba PVC su plastifikatoriumi [TOTM].

- Leidžiant rekomenduojama naudoti infuzinės sistemos filtrus (porų dydis: 0,2 µm; rekomenduojamos medžiagos išvardytos pirmiau).
- Jei infuzijos tirpalas nesuleidžiamas tuojau pat, žr. 6.3 skyriuje pateiktas paruošto infuzijos maišelio laikymo instrukcijas.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. rugsėjo 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vyloy 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.
zolbetuximabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename miltelių flakone yra 100 mg zolbetuksimabo.
Kiekviename paruošto tirpalo ml yra 20 mg zolbetuksimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra arginino, fosfato rūgšties (E338), sacharozės ir polisorbato 80 (E433).

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

3 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Paruošus ir praskiedus leisti į veną.
Negalima kratyti.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vyloy 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
zolbetuximabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 100 mg zolbetuksimabo.
Kiekviename paruošto tirpalo ml yra 20 mg zolbetuksimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra arginino, fosfato rūgšties (E338), sacharozės ir polisorbato 80 (E433).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Paruošus ir praskiedus leisti i.v.
Negalima kratyti.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vyloy 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.
zolbetuximabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename miltelių flakone yra 300 mg zolbetuksimabo.
Kiekviename paruošto tirpalo ml yra 20 mg zolbetuksimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra arginino, fosfato rūgšties (E338), sacharozės ir polisorbato 80 (E433).

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Paruošus ir praskiedus leisti į veną.
Negalima kratyti.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/24/1856/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vyloy 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
zolbetuximabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 300 mg zolbetuksimabo.
Kiekviename paruošto tirpalo ml yra 20 mg zolbetuksimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra arginino, fosfato rūgšties (E338), sacharozės ir polisorbato 80 (E433).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Paruošus ir praskiedus leisti i.v.
Negalima kratyti.
Tik vienkartiniam vartojimui.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT
OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/24/1856/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Vyloy 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Vyloy 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

zolbetuksimabas (*zolbetuximabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Vyloy ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Vyloy
3. Kaip skiriamas Vyloy
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vyloy
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Vyloy ir kam jis vartojamas

Vyloy sudėtyje yra veikliosios medžiagos zolbetuksimabo. Tai – monokloninis antikūnas, kuris gali atpažinti tam tikras vėžines ląsteles ir prie jų prisijungti. Prisijungdamas prie šių vėžinių ląstelių, vaistas priverčia imuninę sistemą jas pulti ir sunaikinti.

Šis vaistas skiriamas suaugusių pacientų, sergančių skrandžio arba stemplės ir skrandžio jungties vėžiu, gydymui. Stemplės ir skrandžio jungtis yra vieta, kur stemplė susijungia su skrandžiu.

Šis vaistas skiriamas pacientams, kurių navikuose aptiktas baltymas *klaudinas 18.2 (CLDN18.2)* (tai reiškia, kad baltymas gaminamas ląstelėse) ir neaptikta „žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2“ (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) baltymų (tai reiškia, kad baltymo negaminama arba gaminami tik nedideli jo kiekiai). Jis skiriamas pacientams, kurių skrandžio arba stemplės ir skrandžio jungties vėžio negalima pašalinti chirurginiu būdu arba vėžys yra išplitęs į kitas kūno dalis.

Šis vaistas skiriamas kartu su kitais vaistais nuo vėžio, kurių sudėtyje yra fluoropirimidino ir (arba) platinos. Svarbu perskaityti ir šių kitų vaistų pakuotės lapelius. Jeigu dėl šių vaistų kyla daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Vyloy

Vyloy Jums leisti draudžiama

- jeigu yra alergija zolbetuksimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš Jums skiriant šio vaisto, nes jis gali sukelti toliau nurodytas reakcijas.

- **Alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos, įskaitant anafilaksiją.** Infuzijos metu arba po jos gali pasireikšti sunkių alerginių reakcijų. Pasakykite gydytojui arba nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jei atsiranda bet kuris iš šių sunkios alerginės reakcijos simptomų:
 - niežtinčios, patinusios rausvos arba raudonos sritys ant odos (dilgėlinė),
 - nepraeinantis kosulys,
 - kvėpavimo sutrikimai, pvz., gargimas,
 - spaudimo pojūtis gerklėje arba pakitęs balsas.
- **Su infuzija susijusios reakcijos.** Infuzijos metu arba po jos gali pasireikšti sunkių su infuzija (lašiniu) susijusių reakcijų. Pasakykite gydytojui arba nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jei atsiranda bet kuris iš šių su infuzija susijusios reakcijos simptomų:
 - pykinimas (šleikštulys),
 - vėmimas,
 - skrandžio skausmas,
 - pagausėjęs seilių išsiskyrimas (seilių hipersekrecija),
 - karščiavimas,
 - diskomfortas krūtinėje,
 - šaltkrėtis ar drebulys,
 - nugaros skausmas,
 - kosulys,
 - padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija).
- **Pykinimas ir vėmimas.** Pasakykite gydytojui, jei prieš pradedant infuziją Jus pykina. Gydomo metu pykinimas ir vėmimas pasireiškia labai dažnai. Kartais šie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs. Prieš kiekvieną infuziją gydytojas gali skirti kito vaisto pykinimui ir vėmimui malšinti.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė arba pasunkėjo bet kuris iš šių požymių ar simptomų. Gydytojas gali:

- skirti kitų vaistų simptomams sušvelninti arba komplikacijoms išvengti,
- sumažinti infuzijos greitį arba
- tam tikram laikui arba visam laikui nutraukti gydymą.

Vaikams ir paaugliams

Vyloy nėra skirtas vartoti vaikams ir paaugliams. Šios amžiaus grupės pacientams Vyloy vartojimas skrandžio arba stemplės ir skrandžio jungties vėžiui gydyti nebuvo tirtas.

Kiti vaistai ir Vyloy

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant be recepto įsigytus vaistus) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas

Jei esate nėščia, Vyloy vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai gydytojas tai konkrečiai rekomenduoja. Nežinoma, ar šis vaistas pakenks Jūsų negimusiam kūdikiui. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Žindymo laikotarpis

Gydymo Vyloy metu žindyti nerekomenduojama. Nežinoma, ar šio vaisto išsiskiria į gydomų moterų pieną. Jei žindote ar planuojate žindyti kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mažai tikėtina, kad Vyloy paveiks Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Vyloy sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekvienoje 100 mg ir 300 mg Vyloy dozėje yra atitinkamai 1,05 ir 3,15 mg polisorbato 80. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

Vyloy infuziniame tirpale yra natrio

Šiame vaiste natrio nėra, tačiau jam praskiesti prieš infuziją naudojamas druskos tirpalas. Pasitarkite su gydytoju, jei Jūs laikotės mažai druskos turinčios dietos.

3. Kaip skiriamas Vyloy

Vyloy Jums bus skiriamas ligoninėje ar klinikoje, prižiūrint gydytojui, turinčiam vėžio gydymo patirties. Šis vaistas Jums bus skiriamas į veną intraveninės infuzijos būdu per ne mažiau kaip 2 valandas.

Kiek Vyloy Jums bus suleista

Gydytojas nuspręs, kiek Jums skirti šio vaisto. Paprastai šis vaistas Jums bus lašinamas kas 2 ar 3 savaites priklausomai nuo kitų gydytojo parinktų vaistų nuo vėžio. Gydytojas nuspręs, kiek gydymo kursų Jums reikia.

Praleidus Vyloy dozę

Labai svarbu, kad šio vaisto dozės nepraleistumėte. Jei apsilankymą praleisite, nedelsdami paskambinkite gydytojui, kad jis kuo greičiau suplanuotų kitą susitikimą.

Nutraukus gydymą Vyloy

Nenutraukite gydymo šiuo vaistu, nebent esate tai aptarę su gydytoju. Jei nutrauksite gydymą, vaistas gali neveikti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie galimi šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs.

- **Padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos (įskaitant padidėjusį jautrumą ir anafilaksinę reakciją) – dažni šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos, jei atsiranda bet kuris iš šių sunkios alerginės reakcijos simptomų: niežtinčios, patinusios rausvos arba raudonos sritys ant odos (dilgėlinė), nepraeinantis kosulys, kvėpavimo sutrikimai, pvz., gargimas, spaudimo pojūtis gerklėje arba pakitęs balsas.
- **Su infuzija susijusi reakcija – dažni šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos, jei atsiranda bet kuris iš šių su infuzija susijusios reakcijos simptomų: pykinimas, vėmimas, skrandžio skausmas, pagausėjęs seilių išsiskyrimas (seilių hipersekrecija), karščiavimas, diskomfortas krūtinėje, šaltkrėtis ar drebulys, nugaros skausmas, kosulys ar padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija).

- **Pykinimas ir vėmimas – labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Pasakykite gydytojui, jei šie simptomai neišnyksta arba pasunkėja.
- Kiti galimi šalutinio poveikio reiškiniai.**

Jeigu šie šalutinio poveikio reiškiniai tampa sunkūs, apie tai pasakykite gydytojui.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs apetitas;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius;
- mažas albumino kiekis kraujyje (hipoalbuminemija);
- apatinės kojų dalies ar rankų patinimas (periferinė edema);
- sumažėjęs svoris;
- karščiavimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- virškinimo sutrikimas (dispepsija);
- pagausėjęs seilių išsiskyrimas (seilių hipersekrecija);
- padidėjęs kraujospūdis;
- drebulys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Vyloy

Gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas yra atsakingas už tinkamą šio vaisto laikymą ir nesuvartoto vaisto tvarkymą. Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Likusio nesuvartoto vienadozių flakonų turinio negalima pasilikti kitam kartui. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Vyloy sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra zolbetuksimabas.
- Viename 100 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 100 mg zolbetuksimabo.
- Viename 300 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 300 mg zolbetuksimabo.
- Kiekviename paruošto tirpalo ml yra 20 mg zolbetuksimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra argininas, fosfato rūgštis (E338), sacharozė ir polisorbatas 80 (E433) (žr. 2 skyrių „Vyloy sudėtyje yra polisorbato 80“).

Vyloy išvaizda ir kiekis pakuotėje

Vyloy milteliai infuzinio tirpalo koncentratui yra balti arba beveik balti, liofilizuoti milteliai.

Vyloy tiekiamas dėžutėje, kurioje yra 1 arba 3 stikliniai flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nyderlandai

Gamintojas

Astellas Ireland Co. Limited

Killorglin

Co Kerry

V93 FC86

Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: +32 (0) 2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: +359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: +420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s

Tlf.: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Tel: +30 210 8189900

Deutschland

Astellas Pharma GmbH

Tel: +49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.

Tel: +31 (0)71 5455745

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: +372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma

Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Ruošimo ir vartojimo instrukcijos

Paruošimas vienaodoziame flakone

- Laikykites vaistinių preparatų nuo vėžio tinkamo ruošimo ir atliekų tvarkymo procedūrų.
- Tirpindami miltelius ir ruošdami tirpalą laikykites tinkamų aseptikos reikalavimų.
- Apskaičiuokite rekomenduojamą dozę pagal paciento kūno paviršiaus plotą, kad nustatytumėte reikalingų flakonų skaičių.
- Kiekvieną flakoną paruoškite kaip nurodyta. Jei įmanoma, sterilaus injekcinio vandens srovę nukreipkite palei flakono sienelės, o ne tiesiai ant liofilizuotų miltelių.
 - a. 100 mg flakonas: lėtai įpilkite 5 ml sterilaus injekcinio vandens, paruoštame tirpale yra 20 mg/ml zolbetuksimabo.
 - b. 300 mg flakonas: lėtai įpilkite 15 ml sterilaus injekcinio vandens, paruoštame tirpale yra 20 mg/ml zolbetuksimabo.
- Kiekvieną flakoną švelniai pasukinėkite, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštą (-us) flakoną (-us) palikite nusistovėti. Stebėkite, kol iš tirpalo pasišalins visi burbuliukai. Flakono (-ų) nekratykite.
- Apžiūrėkite, ar paruoštame tirpale nėra dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas, jame neturi būti matomų dalelių. Flakonus, kuriuose yra matomų dalelių arba kurių spalva pakitusi, išmeskite.
- Atsižvelgiant į apskaičiuotą dozę, paruoštą tirpalą iš flakono (-ų) reikia nedelsiant supilti į infuzijos maišelį. Šiame vaistiniame preparate nėra konservantų.

Skiedimas infuzijos maišelyje

- Iš flakono (-ų) ištraukite apskaičiuotą paruošto tirpalo dozę ir suleiskite į infuzijos maišelį.
- Praskieskite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Infuzijos maišelis turi būti tokio dydžio, kad jame tilptų pakankamas skiediklio kiekis ir galutinė zolbetuksimabo koncentracija būtų 2 mg/ml.

Praskiestas zolbetuksimabo dozavimo tirpalas yra suderinamas su intraveninės infuzijos maišeliais, pagamintais iš polietileno (PE), polipropileno (PP), polivinilchlorido (PVC) su bet kuriuo plastifikatoriumi [di-(2-etilheksil)ftalatu (DEHP) arba trioktiltrimelitu (TOTM)], etileno propileno kopolimeru, etileno-vinilacetato (EVA) kopolimeru, PP ir stirenoetileno-butileno-stireno kopolimero arba stiklu (su buteliuku, skirtu naudoti atliekant infuziją), ir su infuzijos vamzdeliais, pagamintais iš PE, poliuretano (PU), PVC su bet kuriuo plastifikatoriumi [DEHP, TOTM arba di-(2-etilheksil) tereftalatu], polibutadieno (PB) arba elastomero, modifikuoto PP, su infuzinės sistemos filtrų membranomis (porų dydis: 0,2 µm) iš polietersulfono (PES) arba polisulfono.

- Maišelį atsargiai pavartykite, kad praskiestas tirpalas susimaišytų. Maišelio nekratykite.
- Prieš naudodami infuzijos maišelį, apžiūrėkite, ar jame nėra dalelių. Paruoštame tirpale neturi būti matomų dalelių. Jei pastebėtumėte dalelių, infuzijos maišelio nenaudokite.
- Vienadoziuose flakonuose likusį nepanaudotą tirpalą išmeskite.

Leidimas

- Negalima leisti kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą pačią infuzijos sistemą.
- Infuziją pradėkite nedelsiant ir atlikite per ne mažiau kaip 2 valandas naudodami intraveninę sistemą. Negalima suleisti į veną greitai arba iš karto (*boluso* būdu).

Nebuvo pastebėta nesuderinamumo su uždaro sistemos pernašos įtaisu, pagamintu iš PP, PE, nerūdijančiojo plieno, silikono (gumos / alyvos / dervos), polizopreno, PVC arba su plastifikatoriumi [TOTM], akrilnitrilbutadienstirenu (ABS) kopolimeru, metilmetakrilato ABS kopolimeru,

termoplastiniu elastomeru, politetrafluoretilenu, polikarbonatu, PES, akrilo kopolimeru, polibutileno tereftalatu, PB arba EVA kopolimeru.

Nebuvo pastebėta nesuderinamumo su centrinės prieigos prietaisu, pagamintu iš silikoninio kaučiuko, titano lydinio arba PVC su plastifikatoriumi [TOTM].

- Leidžiant rekomenduojama naudoti infuzinės sistemos filtrus (porų dydis: 0,2 μm ; rekomenduojamos medžiagos išvardytos pirmiau).

Atliekų tvarkymas

Vyloj skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.