

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyloy 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Vyloy 300 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Vyloy 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Iga infusioonilahuse kontsentradi pulbrit sisaldav viaal sisaldab 100 mg zolbetuksimabi.

Vyloy 300 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Iga infusioonilahuse kontsentradi pulbrit sisaldav viaal sisaldab 300 mg zolbetuksimabi.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 20 mg zolbetuksimabi.

Solbetuksimabi valmistatakse hiina hamstri munasarjarakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks ml kontsentrati sisaldab 0,21 mg polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge kuni valkjalt lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vyloy kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platiinat sisaldava keemiaraviga on näidustatud mitteopereeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao- ja söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esmaravina täiskasvanud patsientidel, kelle kasvaja on Claudin (CLDN) 18.2 suhtes positiivsed (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab määrama vähiravis kogenud arst ja ravi tuleb alustada tema järelevalve all. Kättesaadavad peavad olema ülitundlikkusreaktsioonide ja/või anafülaktiliste reaktsioonide ohjamise vahendid.

Patsiendi valimine

Sobivatel patsientidel peab olema CLDN18.2-positiivne kasvaja staatus, mille määratluse kohaselt ilmneb $\geq 75\%$ -l kasvajarakkudest mõõdukas kuni tugev membraanne CLDN18 immunohistokeemiline värvumine, hinnatuna CE-märgisega IVD abil, millel on vastav kasutusotstarve. Kui CE-märgisega IVD ei ole kättesaadav, tuleb teise võimalusena kasutada valideeritud testi.

Annustamine

Enne manustamist

Kui patsiendil esineb enne zolbetuksimabi manustamist iiveldust ja/või oksendamist, tuleb sümptomid enne esimese infusiooni manustamist leevendada astmeni ≤ 1 .

Enne zolbetuksimabi iga infusiooni peavad patsiendid saama eelravimina antiemeetikumide (nt NK-1-retseptori blokaatorite ja 5-HT₃-retseptori blokaatorite ja näidustuse kohaselt ka muude ravimite) kombinatsiooni.

Eelravi antiemeetikumide kombinatsiooniga on oluline iivelduse ja oksendamise raviks, et hoida ära zolbetuksimabiga ravi enneaegset katkestamist (vt lõik 4.4). Samuti võib kaaluda eelravi süsteemsete kortikosteroididega vastavalt kohalikele suunistele, eriti enne esimest zolbetuksimabi infusiooni.

Soovitav annus

Soovitav annus tuleb arvutada keha pindala (BSA) järgi nii zolbetuksimabi küllastusannuse kui ka säilitusannuse jaoks, nagu on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Zolbetuksimabi soovitatav annus keha pindala järgi

Üks küllastusannus	Säilitusannused	Ravi kestus
Tsüklil 1, päev 1 ^a 800 mg/m ² intravenoosselt	Alates 3 nädalat pärast ühekordset küllastusannust, 600 mg/m ² intravenoosselt iga 3 nädala järel või Alates 2 nädalat pärast ühekordset küllastusannust, 400 mg/m ² intravenoosselt iga 2 nädala järel	Kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuseni
Manustage zolbetuksimabi kombineerituna fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaraviga (vt lõik 5.1). ^b	Manustage zolbetuksimabi kombineerituna fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaraviga (vt lõik 5.1). ^b	

- a. Zolbetuksimabi tsükli kestus tehakse kindlaks vastava keemiaravi põhiosa alusel (vt lõik 5.1).
b. Keemiaravi annustamisteavet vt fluoropürimidiini või platinat sisaldava keemiaravi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annuse muutmine

Zolbetuksimabi annust ei ole soovitatav muuta. Zolbetuksimabi kõrvaltoimed saadakse kontrolli alla infusioonikiiruse vähendamise, katkestamise ja/või lõpetamise teel, nagu on toodud tabelis 2.

Tabel 2. Zolbetuksimabi annuse muutmine

Kõrvaltoime	Raskusaste ^a	Annuse muutmine
Ülitundlikkusreaktsioonid	Anafülaktiline reaktsioon, anafülaksia kahtlus, 3. või 4. aste	Peatage infusioon viivitamatult ja lõpetage see jäädavalt.

Kõrvaltoime	Raskusaste ^a	Annuse muutmine
	2. aste	Katkestage infusioon kuni astmeni ≤ 1 , seejärel jätkake infusiooni vähendatud infusioonikiirusel ^b . Järgmise infusiooni korral tuleb võtta eelravimina antihistamiine ja manustamisel lähtuda tabelis 3 esitatud infusioonikiirustest.
Infusiooniga seotud reaktsioon	3. või 4. aste	Peatage infusioon viivitamatult ja lõpetage see jäädavalt.
	2. aste	Katkestage infusioon kuni astmeni ≤ 1 , seejärel jätkake infusiooni vähendatud infusioonikiirusel ^b . Järgmise infusiooni korral tuleb võtta eelravimina antihistamiine ja manustamisel lähtuda tabelis 3 esitatud infusioonikiirustest.
liveldus	2. või 3. aste	Katkestage infusioon kuni astmeni ≤ 1 , seejärel jätkake infusiooni vähendatud infusioonikiirusel ^b . Järgmise infusiooni korral tuleb manustamisel lähtuda tabelis 3 esitatud infusioonikiirustest.
Oksendamine	4. aste	Lõpetage ravi jäädavalt.
	2. või 3. aste	Katkestage infusioon kuni astmeni ≤ 1 , seejärel jätkake infusiooni vähendatud infusioonikiirusel ^b . Järgmise infusiooni korral tuleb manustamisel lähtuda tabelis 3 esitatud infusioonikiirustest.

- Toksilisust hinnati Riikliku Vähiinstituudi kõrvalnähtude üldterminoloogia kriteeriumite versiooni 4.03 alusel (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03, NCI-CTCAE v4.03), kus 1. aste on kerge, 2. aste on mõõdukas, 3. aste on raske ja 4. aste on eluohtlik.
- Vähendatud infusioonikiirus tuleb määrata vastavalt arsti kliinilisele hinnangule lähtudes patsiendi taluvusest, toksilisuse raskusastmest ja varem talutud infusioonikiirusest (vt lõik 4.4 patsiendi jälgimise soovitusel).

Eripopulatsioonid

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole vaja annust korrigeerida (vt lõik 5.2). Zolbetuksimabi saanud 75-aastaste ja vanemate patsientide kohta on andmed piiratud.

Neerufunktsiooni langus

Neerufunktsiooni kerge (kreatiniini kliirens $[CrCL] \geq 60$ kuni < 90 ml/min) või mõõduka ($CrCL \geq 30$ kuni < 60 ml/min) langusega patsientidel pole annuse korrigeerimine vajalik. Neerufunktsiooni raske langusega ($CrCL \geq 15$ kuni < 30 ml/min) patsientidel pole annusesoovitust paika pandud (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni langus

Maksafunktsiooni kerge langusega (üldbilirubiin $[total\ bilirubin, TB] \leq$ normi ülemine piir $[upper\ limit\ of\ normal, ULN]$ ja aspartaadi aminotransferaas $[ASAT] > ULN$, või $TB > 1$ kuni $1,5 \times ULN$ ja mis tahes ASAT) patsientidel pole annuse korrigeerimine vajalik. Maksafunktsiooni mõõduka

(TB > 1,5 kuni 3 × ULN ja mis tahes ASAT) või raske langusega (TB > 3 kuni 10 × ULN ja mis tahes ASAT) patsientidel pole annusesoovitust paika pandud (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub zolbetuksimabi asjakohane kasutus lastel mao või mao- ja söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi ravis.

Manustamisviis

Zolbetuksimab on intravenoosseks kasutamiseks. Soovitatav annus manustatakse intravenoosse infusiooni teel vähemalt 2 tunni jooksul. Ravimpreparaati tuleb manustada kiire intravenoosse süste või boolussüstena.

Kui zolbetuksimabi ja fluoropürimidiini ning platinat sisaldav keemiaravi manustatakse samal päeval, tuleb kõigepealt manustada zolbetuksimabi.

Potentsiaalsete kõrvaltoimete minimeerimiseks on soovitatav iga infusiooni alustada aeglasemal kiirusel 30...60 minuti vältel ja siis taluvuse kohaselt järk-järgult infusiooni edenedes kiirust suurendada (vt tabel 3).

Kui infusiooniaeg ületab soovitatava toatemperatuuril säilitamise aja ($\leq 25\text{ °C}$ 8 tundi alates infusioonilahuse valmistamise lõpust), tuleb infusioonikott ära visata ja ette valmistada uus infusioonikott infusiooni jätkamiseks (soovitatavad säilitusajad vt lõik 6.3).

Tabel 3. Zolbetuksimabi iga infusioonikorra kohta soovitatud infusioonikiirused.

Zolbetuksimabi annus		Infusioonikiirus	
		Esimesed 30...60 minutit	Allesjäänud infusiooniaeg ^b
Üks küllastusannus (tsükkel 1, päev 1) ^a	800 mg/m ²	75 mg/m ² /h	150...300 mg/m ² /h
Säilitusannused	600 mg/m ² iga 3 nädala järel või	75 mg/m ² /h või	150...300 mg/m ² /h või
	400 mg/m ² iga 2 nädala järel	50 mg/m ² /h	100...200 mg/m ² /h

- Zolbetuksimabi tsükli kestus tehakse kindlaks vastava keemiaravi põhiosa alusel (vt lõik 5.1).
- Kõrvaltoimete puudumisel, kui möödab on 30...60 minutit, võib infusioonikiirust taluvuse kohaselt suurendada.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Patsientidel, keda raviti zolbetuksimabiga kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaraviga, esinesid kliinilistes uuringutes ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaktiline reaktsioon ja ülitundlikkus ravimile (vt lõik 4.8).

Patsientidel tuleb jälgida zolbetuksimabi infusiooni ajal ja järel (vähemalt 2 tundi või kliinilise näidustuse korral kauem) ülitundlikkusreaktsioone, mille sümptomid ja nähud viitavad märgatavalt anafülaksiale (urtikaaria, korduv köhimine, vilistav hingamine ja pingul kurk / häälemuutus).

Ülitundlikkusreaktsioonide kontrolli alla saamiseks tuleb annust tabeli 2 soovitude kohaselt muuta.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes zolbetuksimabiga kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaraviga on esinenud infusiooniga seotud reaktsioone (*infusion-related reactions*, IRR) (vt lõik 4.8).

Patsientidel tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide nähtusid ja sümptomeid, sh iiveldus, oksendamine, ülakõhuvalu, sülje hüpersekretsioon, pürektsia, ebamugavustunne rinnus, külmavärinad, seljavalu, köhimine ja hüpertensioon. Need nähud ja sümptomid mööduvad tavaliselt infusiooni katkestamisel.

Infusiooniga seotud reaktsioonide kontrolli alla saamiseks tuleb annust tabeli 2 soovitude kohaselt muuta.

Iiveldus ja oksendamine

Kliinilistes uuringutes zolbetuksimabiga kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaraviga olid kõige sagedamini täheldatud seedetrakti kõrvaltoimed iiveldus ja oksendamine (vt lõik 4.8).

Iivelduse ja oksendamise ennetamiseks on enne zolbetuksimabi iga infusiooni soovitatav eelravi antiemeetikumide kombinatsiooniga (vt lõik 4.2).

Infusiooni ajal ja järel tuleb patsiente jälgida ja hooldada ravistandardi alusel, sh antiemeetikumidega vedeliku asendusraviks, nagu on kliiniliselt näidustatud.

Iivelduse ja oksendamise kontrolli alla saamiseks tuleb annust tabeli 2 soovitude kohaselt muuta.

Leevendusmeetmed enne ravi alustamist zolbetuksimabiga

Enne ravi zolbetuksimabiga kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaraviga peavad ravi määrajad hindama konkreetse patsiendi riski seedetrakti toksilisuse osas. Oluline on hallata ennetavalt iiveldust ja oksendamist, et leevendada võimalikku riski zolbetuksimabiga ja/või keemiaraviga kokkupuutel.

Iivelduse ja oksendamise ärahoidmiseks on enne iga zolbetuksimabi infusiooni soovitatav eelravi antiemeetikumide kombinatsiooniga. Infusiooni ajal on oluline jälgida tähelepanelikult patsiente ja hallata seedetrakti toksilisusi infusiooni katkestamise ja/või infusioonikiiruse vähendamise teel, et minimeerida raskete kõrvaltoimete või ravi enneaegse katkestamise riski. Infusiooni ajal ja järel tuleb patsiente jälgida ja ravida vastavalt ravistandardile, sh antiemeetikumide või vedeliku asendusraviga, nagu on kliiniliselt näidustatud.

Kliinilistest uuringutest välja jäetud patsiendid

Kliinilistest uuringutest jäid välja patsiendid, kui neil oli täielik või osaline pülorostenoos, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni positiivne analüüs või teadaolev B- või C-hepatiidi infektsioon, märkimisväärne kardiovaskulaarhaigus (nt südame paispuudulikkuse New York Heart Associationi III või IV klass, märkimisväärt ventrikulaarsete arütmiatega anamnees, meestel QTc intervall > 450 ms; naistel > 470 ms) või anamneesis kesknärvisüsteemi metastaasid.

Teave abiainetete kohta

See ravimipreparaat sisaldab vastavalt 1,05 mg ja 3,15 mg polüsorbaat 80 igas 100 mg ja 300 mg viaalis. Polüsorbaat võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

See ravimipreparaat ei sisalda naatriumi, kuid zolbetuksimabi lahjendamiseks enne manustamist kasutatakse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahust ja seda tuleb arvestada patsiendi päevase naatriumitarbimise kontekstis.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vormikohaseid ravimite farmakokineetiliste koostoimete uuringuid ei ole zolbetuksimabiga tehtud. Kuna zolbetuksimabi kliirens vereringest toimub katabolismi teel, ei eeldata ravimite metaboolseid koostoimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada ettevaatusabinõuna efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist, et hoida ära rasestumine ravi ajal.

Rasedus

Zolbetuksimabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomade reproduktiiv- ja arenguuringus zolbetuksimabi intravenoossel manustamisel tiinetele hiirtele organogeneesi ajal ei täheldatud kahjulikku toimet (vt lõik 5.3). Zolbetuksimabi tohib rasedale anda ainult siis, kui kasu on suurem kui potentsiaalne risk.

Imetamine

Puuduvad andmed zolbetuksimabi esinemise kohta inimese rinnapiimas, toime kohta rinnaga toidetavale imikule või toime kohta piimatootmisele. Kuna on teada, et inimese rinnapiima võivad erituda antikehad, ja rinnaga toidetaval imikul võivad tekkida rasked kõrvaltoimed, ei ole imetamine zolbetuksimabiga ravimise ajal soovitatav.

Fertiilsus

Zolbetuksimabi mõju hindamiseks fertiilsusele ei ole mittekliinilisi ega kliinilisi uuringuid tehtud. Seega on zolbetuksimabi toime meeste või naiste fertiilsusele teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zolbetuksimab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Zolbetuksimabi kõige sagedamad kõrvaltoimed olid iiveldus (77,2%), oksendamine (66,9%), vähenenud söögiisu (42%), neutropeenia (30,7%), neutrofiilide vähenenud arv (28,4%), kehakaalu langus (21,9%), püreeksia (17,4%), hüpoalbumineemia (17,1%), perifeerne ödeem (13,9%), hüpertensioon (9%), düspepsia (7,8%), külmavärinad (5,2%), sülje hüpersekretsioon (3,8%), infusiooniga seotud reaktsioon (3,2%) ja ülitundlikkus ravimile (1,6%).

Rasked kõrvaltoimed esinesid 45%-l zolbetuksimabiga ravitud patsientidest. Kõige sagedamad rasked kõrvaltoimed olid oksendamine (6,8%), iiveldus (4,9%), ja vähenenud söögiisu (1,9%).

20% patsientidest lõpetasid jäädavalt zolbetuksimabi võtmise kõrvaltoimete tõttu; kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis tõid kaasa annustamise lõpetamise, olid oksendamine (3,8%) ja iiveldus (3,3%).

Zolbetuksimabi annuse lõpetamise kaasa toonud kõrvaltoimed esinesid 60,9%-l patsientidest; kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis tõid kaasa annuse lõpetamise, olid oksendamine (26,6%), iiveldus (25,5%), neutropeenia (9,8%), neutrofiilide vähenenud arv (5,9%), hüpertensioon (3,2%), külmavärinad (2,2%), infusiooniga seotud reaktsioon (1,6%), vähenenud söögiisu (1,6%) ja düspepsia (1,1%).

Tabeli kujul esitatud kõrvaltoimete loend

Kõrvaltoimete sagedus põhineb kahel 2. faasi uuringul ja kahel 3. faasi uuringul, mis viidi läbi 631 patsiendil, kes said küllastusannusena vähemalt ühe annuse 800 mg/m² ning seejärel 600 mg/m² säilitusannused iga kolme nädala järel kombineerituna fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaraviga. Patsientide zolbetuksimabile ekspositsiooni mediaankestus oli 174 päeva (vahemik: 1 kuni 1791 päeva).

Kliiniliste uuringute ajal täheldatud kõrvaltoimed loetletakse selles lõigus sageduskategooria alusel. Sageduskategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud langeva raskusastme järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sageduse kategooria
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia	Väga sage
	Neutrofiilide vähenenud arv	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus ravimile	Sage
	Anafülaktiline reaktsioon	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoalbumineemia	Väga sage
	Vähenenud söögiisu	
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Sage
Seedetrakti häired	Oksendamine	Väga sage
	Iiveldus	
	Düspepsia	Sage
	Sülje hüpersekretsioon	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Pürekia	Väga sage
	Perifeerne ödeem	
	Külmavärinad	Sage
Uuringud	Kehakaalu langus	Väga sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioon	Sage

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkusreaktsioonid

Integreeritud ohutusanalüüsis esinesid zolbetuksimabi kasutamisel kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaraviga kõigi tasemete anafülaktiline reaktsioon ja ülitundlikkus ravimile, sagedusega vastavalt 0,5% ja 1,6%.

Raske (3. astme) anafülaktiline reaktsioon ja ülitundlikkus ravimile tekkis zolbetuksimabi kasutamisel kombineerituna fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaraviga sagedusega 0,5% ja 0,2%.

Anafülaktiline reaktsioon tingis zolbetuksimabiga ravi lõpetamise 0,3%-l patsientidest. Zolbetuksimabi annustamine katkestati ravimile ülitundlikkuse tõttu 0,3%-l patsientidest.

Zolbetuksimabi või fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaravi kasutamisel vähendati infusioonikiirust ravimile ülitundlikkuse tõttu 0,2%-l patsientidest.

Infusiooniga seotud reaktsioon

Integreeritud ohutusanalüüsis tekkisid kõigi tasemete infusiooniga seotud reaktsioonid zolbetuksimabi kasutamisel kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaraviga sagedusega 3,2%.

Raske (3. astme) IRR tekkis zolbetuksimabi kasutamisel kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaraviga 0,5%-l patsientidest.

IRR tingis zolbetuksimabi ravi jäädava lõpetamise 0,5%-l patsientidest ja annuse katkestamise 1,6%-l patsientidest. Zolbetuksimabi või fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaravi kasutamisel vähendati infusioonikiirust IRR-i tõttu 0,3%-l patsientidest.

Iiveldus ja oksendamine

Integreeritud ohutusanalüüsis tekkisid kõigi tasemete iiveldus ja oksendamine zolbetuksimabi kasutamisel kombineerituna fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaraviga sagedusega vastavalt 77,2% ja 66,9%. Iiveldus ja oksendamine esinesid sagedamini ravi esimeses tsükli, kuid vähenesid järgmistes ravitsükklites. Zolbetuksimabi kasutamisel kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaraviga oli mediaanaeg nii iivelduse kui ka oksendamise alguseni 1 päev. Iivelduse ja oksendamise kestuse mediaan oli vastavalt 3 päeva ja 1 päev zolbetuksimabiga kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaraviga.

Raske (3. astme) iiveldus ja oksendamine tekkis zolbetuksimabi kasutamisel kombineerituna fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaraviga sagedusega 11,6% ja 13,6%.

Iiveldus tingis zolbetuksimabi ravi jäädava lõpetamise 3,3%-l patsientidest ja annuse katkestamise 25,5%-l patsientidest. Oksendamine tingis zolbetuksimabi ravi jäädava lõpetamise 3,8%-l patsientidest ja annuse katkestamise 26,6%-l patsientidest. Zolbetuksimabi või fluoropürimidiini ja platinat sisaldava keemiaravi kasutamisel vähendati infusioonikiirust ravimile iivelduse tõttu 9,7%-l patsientidest ja oksendamise tõttu 7,8%-l patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsiendil tähelepanelikult jälgida kõrvaltoimeid ja vajaduse korral manustada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, teised monoklonaalsed antikehad ja antikeharavimi konjugaadid, ATC-kood: L01FX31.

Toimemehhanism

Zolbetuksimab on kimäärne (hiire/inimese IgG1) monoklonaalne antikeha, mis on suunatud tiheliidusmolekuli CLDN18.2 vastu. Mittekliinilised andmed viitavad sellele, et zolbetuksimab

seondub selektiivselt rakuliinidega, mis on transfekteeritud CLDN18.2-ga või ekspresseerivad endogeenselt CLDN18.2. Zolbetuksimab vähendab CLDN18.2-positiivseid rakke antikehast sõltuva rakulise tsütotoksilisuse (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) ja komplemendist sõltuva tsütotoksilisuse (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC) abil. Näidati, et tsütotoksilised ravimid suurendavad CLDN18.2 ekspressiooni inimese vähirakkudel ja parandavad zolbetuksimabi tekitatud ADCC- ja CDC-aktiivsust.

Farmakodünaamilised toimed

Lokaalselt edasiarenenud mitteopereeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao- ja söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga patsientidel, kelle kasvaja olid CLDN18.2-positiivsed, läbiviidud ekspositsiooni-reaktsiooni efektiivsus- ja ohutusanalüüside põhjal ei ole zolbetuksimabi annuste 800/400 mg/m² iga 2 nädala järel ja 800/600 mg/m² iga 3 nädala järel korral oodata kliiniliselt märkimisväärsed efektiivsus- ja ohutuserinevusi.

Immunogeensus

Kahe 3. faasi uuringu andmete koondanalüüsi põhjal oli immunogeensus üldine esinemissagedus 9,5% (46 patsiendil kokku 485 patsiendist, keda raviti zolbetuksimabiga 800/600 mg/m² iga 3 nädala järel kombinatsioonis mFOLFOX6/CAPOX-iga, oli ravimivastaste antikehade [*anti-drug antibodies*, ADA] test positiivne). Neutraliseerivate antikehade esinemissagedus oli 3,3% (16 patsiendil 485-st). ADA vähese esinemise tõttu on nende antikehade mõju zolbetuksimabi farmakokineetikale, ohutusele ja/või efektiivsusele ebaselge.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mao või mao- ja söögitoru ühenduskoha (gastro-oesophageal junction, GEJ) adenokartsinoom

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

Zolbetuksimabi ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis keemiaraviga hinnati kahes 3. faasi topeltpimedas randomiseeritud mitmekeskuselises uuringus, kuhu registreeriti 1072 patsienti, kelle kasvaja olid CLDN18.2-positiivsed, HER2-negatiivsed lokaalselt levinud mitteopereeritavad või metastaatilised mao või mao- ja söögitoru ühenduskoha adenokartsinomid. CLDN18.2-positiivsus (st $\geq 75\%$ kasvajarakkudest ilmutavad mõõdukat kuni tugevat membraanset CLDN18 värvumist) määrati immunohistokeemiaga mao- või GEJ-kasvajakoe proovidest kõigil patsientidel, kellele tehti tsentraalses laboris VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx-analüüs.

Patsiendid randomiseeriti 1 : 1 saama kas keemiaravi kombinatsioonis zolbetuksimabiga (n = 283 uuringus SPOTLIGHT, n = 254 uuringus GLOW) või keemiaravi kombinatsioonis platseeboga (n=282 uuringus SPOTLIGHT, n=253 uuringus GLOW). Zolbetuksimabi manustati intravenoosselt küllastusannuses 800 mg/m² (tsükli 1 päev 1), sellele järgnesid 600 mg/m² säilitusannused iga 3 nädala järel kombineerituna kas mFOLFOX6 (oksaliplatiin, foliinhape ja fluorouratsiil) või CAPOX-iga (oksaliplatiin ja kapetsitabiin).

Uuringus SPOTLIGHT said patsiendid 1...12 ravikuuri mFOLFOX6-ga [oksaliplatiin 85 mg/m², foliinhape (leukovoriin või selle kohalik ekvivalent) 400 mg/m², fluorouratsiil 400 mg/m², mida manustati boolusena, ning fluorouratsiil 2400 mg/m², mida manustati pideva infusioonina], mida manustati 42-päevase tsükli päevadel 1, 15 ja 29. Pärast 12 ravikuuri lubati patsientidel jätkata ravi zolbetuksimabi, 5-fluorouratsiili ja foliinhappega (leukovoriin või selle lokaalne ekvivalent) uuri ja äranägemise järgi, kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuseni.

Uuringus GLOW said patsiendid 1...8 ravikuuri CAPOX-ig, mis manustati 21-päevase tsükli päeval 1 (oksaliplatiin 130 mg/m²) ja päevadel 1 kuni 14 (kapetsitabiin 1000 mg/m²). Pärast oksaliplatiini 8 ravikuuri lubati patsientidel jätkata ravi zolbetuksimabi ja kapetsitabiiniga uuri ja äranägemise järgi, kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuseni.

Uuringutes olid algataseme iseloomustavad tunnused üldiselt sarnased, v.a asiaatide osakaal võrreldes mitteasiaatidega patsientidega igas uuringus.

Uuringus SPOTLIGHT oli mediaanvanus 61 aastat (vahemik: 20 kuni 86); 62% olid mehed; 53% olid europiidid, 38% olid asiaadid; 31% olid Aasiast ja 69% ei olnud Aasiast. Patsientidel oli Ida onkoloogiaalase koostöörühma (Eastern Cooperative Oncology Groupi ECOG) kohaselt sooritusvõime skoor 0 (43%) või 1 (57%). Patsientide keskmine kehapindala oli 1,7 m² (vahemik: 1,1 kuni 2,5). Diagnoosist möödunud mediaanaeg oli 56 päeva (vahemik: 2 kuni 5366); 36% kasvajatüüpidest olid difuussed, 24% olid intestinaalsed; 76%-l oli mao adenokartsinoom, 24%-l oli GEJ-i adenokartsinoom; 16%-l oli lokaalselt edasiarenenud haigus ja 84%-l oli metastaatiline haigus.

Uuringus GLOW oli mediaanvanus 60 aastat (vahemik: 21 kuni 83); 62% olid mehed; 37% olid europiidid, 63% olid asiaadid; 62% olid Aasiast ja 38% ei olnud Aasiast. Patsientidel oli ECOG sooritusvõime skoor 0 (43%) või 1 (57%). Patsientide keskmine kehapindala oli 1,7 m² (vahemik: 1,1 kuni 2,3). Diagnoosist möödunud mediaanaeg oli 44 päeva (vahemik: 2 kuni 6010); 37% kasvajatüüpidest olid difuussed, 15% olid intestinaalsed; 84%-l oli mao adenokartsinoom, 16%-l oli GEJ-i adenokartsinoom; 12%-l oli lokaalselt levinud haigus ja 88%-l oli metastaatiline haigus.

Primaarne efektiivsuse näitaja oli progressioonivaba elumus (*progression-free survival*, PFS) RECIST v1.1 põhjal sõltumatu läbivaatuskomisjoni (*independent review committee*, IRC) hinnatuna. Peamine efektiivsuse tõhususe näitaja oli üldine elumus (*overall survival*, OS). Teised sekundaarsed efektiivsuse näitajad olid objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja reaktsiooni kestus (*duration of response*, DOR) IRC poolt RECIST v1.1 põhjal hinnatuna.

Esmases analüüsis (PHS-lõppanalüüs ja OS-i vaheanalüüs) näitas uuring SPOTLIGHT statistiliselt märkimisväärset kasu PFS-ile (IRC alusel hinnatuna) ja OS-ile patsientide jaoks, kes said zolbetuksimabi kombineerituna mFOLFOX6-ga, võrreldes patsientidega, kes said kombinatsioonis mFOLFOX6-ga platseebot. PFS HR oli 0,751 (95% CI: 0,598, 0,942; ühepoolne P = 0,0066) ja OS HR oli 0,750 (95% CI: 0,601, 0,936; ühepoolne P = 0,0053).

Uuringu SPOTLIGHT ajakohastatud PFS ja OS-i lõppanalüüs on esitatud tabelis 5 ja joonistel 1...-2 on näidatud Kaplani-Meieri kõverad.

Esmases analüüsis (PHS-lõppanalüüs ja OS-i vaheanalüüs) näitas uuring GLOW statistiliselt märkimisväärset kasu PFS-ile (IRC alusel hinnatuna) ja OS-ile patsientide jaoks, kes said zolbetuksimabi kombineerituna CAPOX-raviga, võrreldes patsientidega, kes said kombinatsioonis CAPOX-raviga platseebot. PFS HR oli 0,687 (95% CI: 0,544, 0,866; ühepoolne P = 0,0007) ja OS HR oli 0,771 (95% CI: 0,615, 0,965; ühepoolne P = 0,0118).

Tabelis 5 on esitatud ajakohastatud PFS analüüs ja OS-i lõplik analüüs uuringu GLOW kohta ning joonistel 3...-4 on esitatud Kaplani-Meieri kõverad.

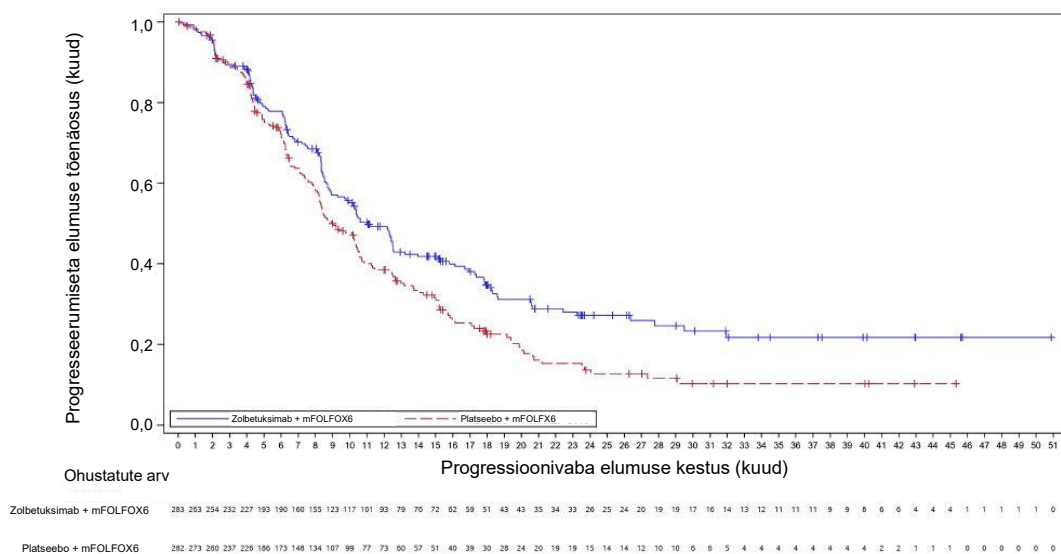
Tabel 5. Uuringute SPOTLIGHT ja GLOW efektiivsustulemused

Tulemusnäitaja	SPOTLIGHT ^a		GLOW ^b	
	Zolbetuksimab mFOLFOX6- ga n = 283	Platseebo mFOLFOX6-ga n = 282	Zolbetuksimab CAPOX- raviga n = 254	Platseebo koos CAPOX-raviga n = 253
Progressioonivaba elumus				
Nähtudega patsientide arv (%)	159 (56,2)	187 (66,3)	153 (60,2)	182 (71,9)
Mediaanaeg kuudes (95% CI) ^c	11,0 (9,7; 12,5)	8,9 (8,2; 10,4)	8,2 (7,3; 8,8)	6,8 (6,1; 8,1)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^{d,e}	0,734 (0,591; 0,910)		0,689 (0,552; 0,860)	
Koguelumus				
Nähtudega patsientide arv (%)	197 (69,6)	217 (77,0)	180 (70,9)	207 (81,8)
Mediaanaeg kuudes (95% CI) ^c	18,2 (16,1; 20,6)	15,6 (13,7; 16,9)	14,3 (12,1; 16,4)	12,2 (10,3; 13,7)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^{d,e}	0,784 (0,644; 0,954)		0,763 (0,622; 0,936)	
Objektiivne reaktsioonimäär (ORR), reaktsiooni kestus (DOR)				
ORR (%) (95% CI) ^f	48,1 (42,1; 54,1)	47,5 (41,6; 53,5)	42,5 (36,4; 48,9)	39,1 (33,1; 45,4)
DOR mediaan kuudes (95% CI) ^f	9,0 (7,5; 10,4)	8,1 (6,5; 11,4)	6,3 (5,4; 8,3)	6,1 (4,4; 6,3)

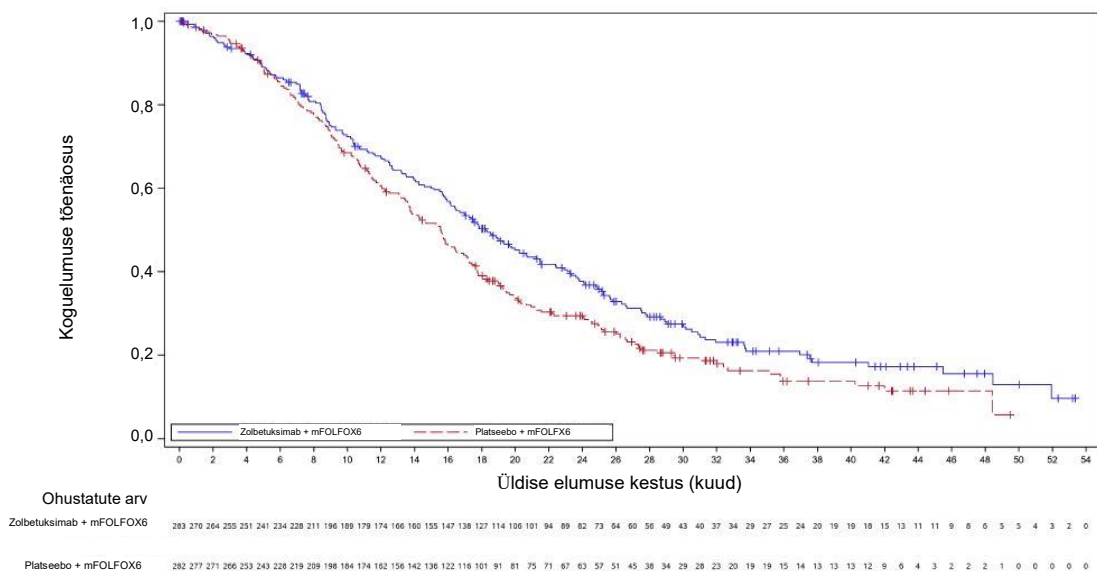
- SPOTLIGHT-i andmete esitamise kuupäev: 8. september 2023, zolbetuksimabi ja mFOLFOX6 ravirühma järelkontrolli aja mediaan 18,0 kuud.
- GLOW andmete esitamise kuupäev: 12. jaanuar 2024, zolbetuksimabi ja CAPOX ravirühma järelkontrolli aja mediaan 20,6 kuud.
- Põhineb Kaplani-Meieri hinnangul.
- Kihitamise tegurid olid regioon, metastaasikohtade arv, varasem gastrektoomia interaktiivse reaktsioonitehnoloogiaga ja uuringu tüüp (SPOTLIGHT/GLOW).
- See põhineb Coxi proportsionaalsete ohtude mudelil, kus selgitavad muutujad on ravi, regioon, metastaasikohtadega organite arv, varasem gastrektoomia ning uuringu tüüp (SPOTLIGHT/GLOW).
- See põhineb IRC hinnangul ja kinnitamata vastustel.

SPOTLIGHT-i ja GLOW OS-i lõppanalüüs ja ajakohastatud PFS kombineeritud efektiivsuse analüüsi tulemuseks oli mediaan-PFS-i (IRC alusel hinnatuna) väärtus 9,2 kuud (95% CI: 8,4, 10,4) zolbetuksimabi kasutamisel kombineerituna mFOLFOX6/CAPOX-raviga, võrreldes 8,2 kuuga (95% CI: 7,6, 8,4) platseebo ja mFOLFOX6/CAPOX-ravi kombinatsiooni saanud rühmas [HR 0,712, 95% CI: 0,610, 0,831], ja mediaan-OS-i väärtuseks zolbetuksimabi kasutamisel kombineerituna mFOLFOX6/CAPOX-raviga saadi 16,4 kuud (95% CI: 15,0, 17,9), võrreldes 13,7 kuuga (95% CI: 12,3; 15,3) platseebo ja mFOLFOX6/CAPOX-ravi kombinatsiooni saanud rühmas [HR 0,774, 95% CI: 0,672; 0,892].

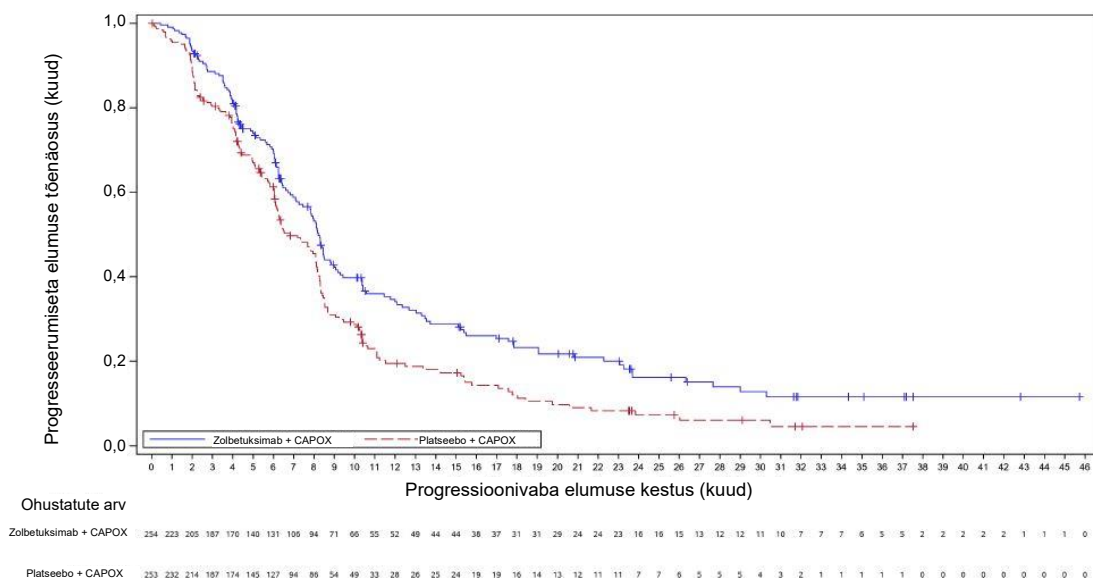
Joonis 1. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri graafik, SPOTLIGHT



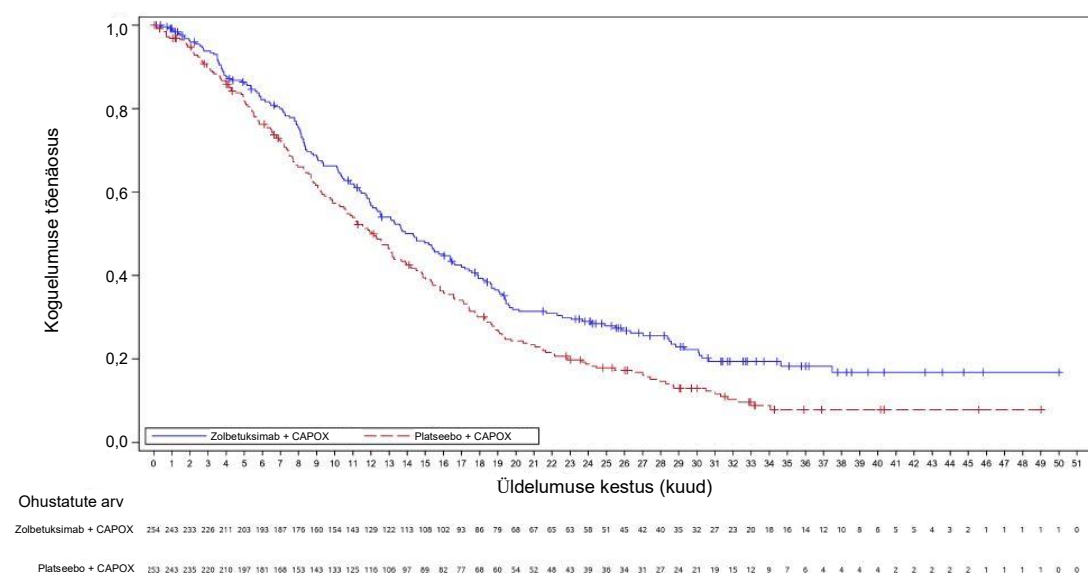
Joonis 2. Üldise elumuse Kaplani-Meieri graafik, SPOTLIGHT



Joonis 3. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri graafik, GLOW



Joonis 4. Üldise elumuse Kaplani-Meieri graafik, GLOW



Uuringute alarühmade analüüsid SPOTLIGHT ja GLOW efektiivsuse kohta näitasid PFS-i ja OS-i erinevust europiididel ning aasia patsientidel.

SPOTLIGHT'i korral oli europiidsetel patsientidel PFS (hinnatuna IRC järgi) HR 0,872 [95% CI: 0,653; 1,164] ning OS HR 0,940 [95% CI: 0,718; 1,231] zolbetuksimabi ja mFOLFOX6 võrreldes platseebo ja mFOLFOX6. Aasia patsientidel oli PFS (hinnatuna IRC järgi) HR 0,526 [95% CI: 0,354; 0,781] ning OS HR 0,636 [95% CI: 0,450; 0,899]. GLOW korral oli europiidsetel patsientidel PFS (hinnatuna IRC järgi) HR 0,891 [95% CI: 0,622; 1,276] ja OS HR 0,805 [95% CI: 0,579; 1,120] zolbetuksimabi ja mFOLFOX6 kombinatsiooni korral võrreldes platseebo ja CAPOXi korral. Aasia patsientidel oli PFS (hinnatuna IRC järgi) HR 0,616; [95% CI: 0,467; 0,813] ning OS HR 0,710 [95% CI: 0,549; 0,917] zolbetuksimabi kasutamisel kombinatsioonis CAPOXiga võrreldes platseebo kasutamisel CAPOXiga.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama zolbetuksimabiga läbi viidud uuringute tulemused laste kõigi alarühmade kohta mao või GEJ-i adenokartsinoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Intravenoosse manustamise järel ilmutas zolbetuksimab annusega proportsionaalset farmakokineetikat annusevahemikus 33 mg/m² kuni 1000 mg/m². Annuses 800/600 mg/m² iga 3 nädala järel manustatuna saavutati tasakaalukontsentratsioon 24 nädalaga, kusjuures keskmine (SD) C_{max} ja AUC_{tau} olid vastavalt 453 (82) µg/ml and 4125 (1169) ööpäevas•µg/ml, populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal. Annuse 800/400 mg/m² manustamisel iga 2 nädala järel saavutatakse populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal tasakaalukontsentratsioon eeldatavalt 22 nädalaga, kusjuures keskmine (SD) C_{max} ja AUC_{tau} on vastavalt 359 (68) µg/ml ja 2758 (779) päeva•µg/ml.

Jaotumine

Zolbetuksimabi hinnanguline keskmine jaotusruumala püsikontsentratsioonil oli 5,5 l.

Biotransformatsioon

Zolbetuksimab kataboliseeritakse eeldatavasti väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks.

Eritumine

Solbetuksimabi kliirens (CL) vähenes aja jooksul, kusjuures maksimaalne vähenemine algtaseme väärtustest 57,6% võrra tõi kaasa populatsiooni keskmise stabiilse oleku kliirensi (CL_{ss}) 0,0117 l/h. Solbetuksimabi poolestusaeg oli ravi ajal 7,6 kuni 15,2 päeva.

Eripopulatsioonid

Eakad

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs on näidanud, et vanusel [vahemik: 22 kuni 83 aastat; 32,2% (230/714) moodustasid > 65-aastased, 5,0% (36/714) moodustasid > 75-aastased] ei olnud zolbetuksimabi farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju.

Rass ja sugu

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei tuvastatud zolbetuksimabi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi soo- [62,3% mehed, 37,7% naised] või rassipõhiseid [50,1% europiidid, 42,2% asiaadid, 4,2% teadmata, 2,7% muu ja 0,8% mustanahalised] erinevusi.

Neerufunktsiooni langus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, kasutades kliiniliste uuringute andmeid mao või GEJ-i adenokartsinoomiga patsientidel, ei tuvastatud kerge (CrCL ≥ 60 kuni < 90 ml/min; n = 298) kuni mõõduka (CrCL ≥ 30 kuni < 60 ml/min; n = 109) neerufunktsiooni langusega patsientidel kliiniliselt olulisi erinevusi zolbetuksimabi farmakokineetikas Cockcroft-Gaulti valemi abil arvatud CrCL-i põhjal. Zolbetuksimabi on hinnatud ainult piiratud arvul raske neerufunktsiooni langusega patsientidel (CrCL ≥ 15 kuni < 30 ml/min; n = 1). Raske neerufunktsiooni languse mõju zolbetuksimabi farmakokineetikale pole teada.

Maksafunktsiooni langus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, kasutades kliiniliste uuringute andmeid mao või GEJ-i adenokartsinoomiga patsientidel ei tuvastatud maksafunktsiooni kerge langusega patsientidel kliiniliselt olulisi erinevusi zolbetuksimabi farmakokineetikas TB ja ASAT (TB ≤ ULN ja ASAT > ULN, või TB > 1 kuni 1,5 × ULN ja mis tahes ASAT; n = 108) põhjal. Zolbetuksimabi on hinnatud ainult piiratud arvul maksafunktsiooni mõõduka langusega patsientidel

(TB > 1,5 kuni 3 × ULN ja mis tahes ASAT; n = 4) ja seda ei ole hinnatud maksafunktsiooni raske langusega patsientidel (TB > 3 kuni 10 × ULN ja mis tahes ASAT). Maksafunktsiooni mõõduka või raske languse mõju zolbetuksimabi farmakokineetikale pole teada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kantserogeensuse või mutageensuse hindamiseks ei ole loomuringuid tehtud.

Hiirtel, kellele manustati zolbetuksimabi 13 nädala jooksul, ei täheldatud toksilisust ega muid zolbetuksimabiga seotud kõrvaltoimeid kardiovaskulaarsele-, respiratoorsele- või kesknärvisüsteemile süsteemsetel ekspositsioonidel, mis olid kuni 7,0 korda (AUC põhjal) suuremad kui inimesel soovitatava annusega 600 mg/m², samuti Jaava makaakidel, kellele manustati zolbetuksimabi 4 nädala jooksul süsteemsetel ekspositsioonidel, mis olid kuni 6,1 korda (AUC põhjal) suuremad kui inimesel soovitatava annusega 600 mg/m².

Embrüo ja loote arengu toksilisuse uuringus, kus zolbetuksimabi manustati tiinetele hiirtele organogeneesi perioodil süsteemse ekspositsiooni juures, mis oli kuni ligikaudu 6,2-kordne (AUC põhjal) inimesel soovitatava annusega 600 mg/m² saavutatav, läbis zolbetuksimab platsentaarbarjääri. Tekkinud zolbetuksimabi kontsentratsioon loote seerumis tiinuse 18. päeval oli kõrgem kui ema seerumis tiinuse 16. päeval. Zolbetuksimab ei põhjustanud loote väliseid ega vistseraalseid kõrvalekaldeid (väärarengud või variatsioonid).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Arginiin
Fosforhape (E 338)
Sahharoos
Polüsorbaat 80 (E 433)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus viaalis

Manustamiskõlblikuks muudetud lahusega viaale võib säilitada toatemperatuuril ($\leq 25\text{ °C}$) kuni 6 tundi. Mitte lasta külmuda ega jätta otsese päikesevalguse kätte. Visake ära kasutamata viaalid manustamiskõlblikuks muudetud lahusega, mille soovitatav säilitamisaeg on möödas.

Lahjendatud lahus infusioonikotis

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonikotis olev lahjendatud lahus ära kasutada kohe. Kui ravimit ei kasutata kohe, tuleb ettevalmistatud infusioonikotti säilitada järgmistes tingimustes.

- Külmkapis ($2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$) mitte kauem kui 24 tundi, sh infusioonisaeg infusioonikoti ettevalmistamise aja lõpust. Mitte lasta külmuda.
- Toatemperatuuril ($\leq 25\text{ °C}$) mitte kauem kui 8 tundi, sh infusioonisaeg ettevalmistatud infusioonikoti külmkapist eemaldamise ajast.

Mitte jätta otsese päikesevalguse kätte. Visake ära kasutamata ettevalmistatud infusioonikotid, mille soovitatav säilitamisaeg on möödas.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Vyloy 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

20 ml I tüüpi klaasviaal Euroopa eenduva osaga, etüleentetrafluoroetüleenkilega halli bromobutüülkummist punnkorgiga ja rohelise korgiga alumiiniumkaanega.

Vyloy 300 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

50 ml I tüüpi klaasviaal Euroopa eenduva osaga, etüleentetrafluoroetüleenkilega halli bromobutüülkummist punnkorgiga ja rohelise korgiga alumiiniumkaanega.

Pakendi suurused 100 mg: igas karbis on 1 või 3 viaali.

Pakendi suurused 300 mg: igas karbis on 1 või 3 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Valmistamis- ja manustamisjuhend

Manustamiskõlblikuks muutmine üheannuselises viaalis

- Järgige vähiravimite asjakohase käitluse ja kõrvaldamise protseduure.
- Kasutage lahuste manustamiskõlblikuks muutmiseks ja ettevalmistamiseks asjakohast aseptilist tehnikat.
- Arvutage soovitatav annus patsiendi keha pindala järgi vajalike viaalide arvu kindlakstegemiseks.
- Ühe viaali manustamiskõlblikuks muutmiseks toimige järgmiselt. Võimaluse korral juhtige steriilne süstevesi (SWFI) niret mööda viaali seinu, mitte otse lüofiliseeritud pulbrisse.
 - a. 100 mg viaal: lisage aeglaselt 5 ml steriilset süstevett, manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab 20 mg/ml zolbetuksimaabi.
 - b. 300 mg viaal: lisage aeglaselt 15 ml steriilset süstevett, manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab 20 mg/ml zolbetuksimaabi.
- Keerutage iga viaali aeglaselt, kuni sisu on täielikult lahustunud. Laske manustamiskõlblikuks muudetud viaali(de)l settida. Kontrollige lahust visuaalselt, kuni mullid on kadunud. Ärge viaali raputage.
- Kontrollige lahust visuaalselt osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge kuni pisut opaliseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas ja nähtavate osakesteta. Visake ära mis tahes viaal, kus on näha osakesi või värvuse muutust.
- Arvutatud annusehulga põhjal tuleb viaali(de) manustamiskõlblikuks muudetud lahus lisada kohe infusioonikotile. Toode ei sisalda säilitusainet. Kui seda ei kasutata kohe, vt manustamiskõlblikuks muudetud viaalide kohta lõik 6.3.

Infusioonikotis lahjendamine

- Eemaldage manustamiskõlblikuks muudetud lahuse arvutatud annusehulk viaali(de)st ja viige infusioonikotti.

- Lahjendage naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega. Infusioonikoti suurus peab mahutama piisavalt lahjendit, et võimaldada lõppkontsentratsiooni 2 mg/ml zolbetuksimabi.

Zolbetuksimabi lahjendatud annuselahus ühildub intravenoosete infusioonikottidega, mis koosnevad polüetüleenist (PE), polüpropüleenist (PP), polüvinüülkloriidist (PVC) plastifikaatorist [di-(2-etüülheksüül)ftalaat (DEHP) või trioktültrimellitaat (TOTM)], etüleen-propüleeni kopolümeerist, etüleen-vinüülatsetaadi (EVA) kopolümeerist, PP-st ja stüreeni-etüleeni-butüleeni-stüreeni kopolümeerist või klaasist (manustamiseks kasutatav pudel), ja infusiooniliinist, mis koosneb PE-st, polüuretaan (PU), PVC-st kas plastifikaatoriga [DEHP, TOTM või di(2-etüülheksüül)-tereftalaat], polübutadieenist (PB) või elastomeeriga modifitseeritud PP-st integreeritud filtermembraanidega (poorisuurus 0,2 µm), mis koosnevad polüeetersulfoonist (PES) või polüsulfoonist.

- Segage lahjendatud lahust ettevaatliku ümberpööramise teel. Ärge kotti raputage.
- Kontrollige infusioonikotti enne kasutamist visuaalselt osakeste suhtes. Lahjendatud lahus ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi. Ärge kasutage infusioonikotti, kui on näha osakesi.
- Visake ära mis tahes kasutamata osa, mis üheannuselistesse viaalidesse alles jääb.

Manustamine

- Ärge manustage koos muude ravimitega läbi sama infusiooniliini.
- Manustage infusioon viivitamatult vähemalt 2 tunni jooksul intravenoosse liini kaudu. Ärge manustage intravenoosse süste või boolusena.

Suletud süsteemiga edastusseadmetel, mis koosnevad PP-st, PE-st, roostevabast terasest, silikoonist (kumm/õli/vaik), polüisopreenist, PVC-st või plastifikaatoril [TOTM], akrülonitriili-butadieeni-stüreeni (ABS) kopolümeeril, metüülmetakrülaadi-ABS-i kopolümeeril, termoplastilisel elastomeeril, polütetrafluoroetüleenil, polükarbonaadil, PES-il, PMMA kopolümeeril, polübutüleentereftalaadil, PB-l või EVA kopolümeeril pole ühildumatust täheldatud.

Silikoonkummist, titaanisulamist või plastifikaatoriga [TOTM] PVC-st koosneval keskpordil pole ühildumatust täheldatud.

- Manustamisel on soovitatav kasutada integreeritud filtreid (eespool loetletud materjalide korral poorisuurus 0,2 µm).
- Kui seda ei manustata viivitamatult, vt ettevalmistatud infusioonikoti säilitamise kohta lõik 6.3.

Kõrvaldamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19 september 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyloy 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber.
zolbetuksimab

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks viaal pulbrit sisaldab 100 mg zolbetuksimabi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 20 mg zolbetuksimabi.

3. ABIAINED

Sisaldab arginiini, fosforhapet (E 338), sahharoosi ja polüsorbaat 80 (E 433).

Lisateabe saamiseks vaadake pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal

3 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Mitte loksutada.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vyloy 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
Zolbetuksimab

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg zolbetuksimabi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml 20 mg zolbetuksimabi.

3. ABIAINED

Sisaldab arginiini, E 338, sahharoosi ja E 433.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Mitte loksutada.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyloy 300 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber.
zolbetuksimab

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks viaal pulbrit sisaldab 300 mg zolbetuksimabi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 20 mg zolbetuksimabi.

3. ABIAINED

Sisaldab arginiini, fosforhapet (E 338), sahharoosi ja polüsorbaat 80 (E 433).

Lisateabe saamiseks vaadake pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Mitte loksutada.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/24/1856/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vyloy 300 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
zolbetuksimab

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks viaal sisaldab 300 mg zolbetuksimabi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml 20 mg zolbetuksimabi.

3. ABIAINED

Sisaldab arginiini, E 338, sahharoosi ja E 433.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Mitte loksutada.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/24/1856/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vyloy 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Vyloy 300 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

zolbetuksimab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vyloy ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vyloy kasutamist
3. Kuidas Vyloy'd kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vyloy'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vyloy ja milleks seda kasutatakse

Vyloy sisaldab toimeainet zolbetuksimab, mis on monoklonaalne antikeha, mis tunneb ära teatavaid vähirakke ja kinnitub neile. Kinnitudes nende vähirakkude külge, paneb ravim immuunsüsteemi neid ründama ja tapma.

Ravimi abil ravitakse mao või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähki. Mao- ja söögitoru ühenduskoht on koht, kus söögitoru jõuab makku.

Ravimit antakse patsientidele, kelle kasvaja on positiivsed *Claudin18.2 (CLDN18.2)* valgu suhtes (see tähendab, valku toodetakse rakus) ja negatiivsed „inimese epidermise kasvufaktori retseptori 2 (*Human epidermal growth factor receptor 2, HER2*)“ valkude suhtes (see tähendab, et valku ei toodeta või toodetakse ainult väikestes kogustes). Seda antakse patsientidele, kelle mao- või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähki ei saa operatsiooniga eemaldada või see on levinud teistesse kehaosadesse.

Ravimit antakse koos teiste vähivastaste ravimitega, mis sisaldavad fluoropürimidiini ja/või platiinat. On oluline, et loeksite ka nende teiste ravimite pakendi infolehti. Kui teil on nende ravimite kohta lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Vyloy kasutamist

Vyloy'd ei tohi teile manustada

- kui olete zolbetuksimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ravimi saamist pidage nõu oma arstiga, kuna see võib põhjustada järgmist.

- **Allergilised (ülitundlikkus) reaktsioonid, sh anafülaksia.** Rasked allergilised reaktsioonid võivad tekkida infusiooni saamise ajal või järel. Teatage oma arstile või otsige ruttu arstiabi, kui märkate mis tahes järgmisi raske allergilise reaktsiooni sümptomeid.
 - Sügelevad, tursunud roosad või punased nahapiirkonnad (nõgestõbi),
 - köhimine, mis ei möödu,
 - hingamisprobleemid, näiteks vilistav hingamine või
 - kurgupitsitus / häälemuutus.
- **Infusiooniga seotud reaktsioonid.** Rasked infusiooniga (tilgutatava lahusega) seotud reaktsioonid võivad tekkida infusiooni saamise ajal või järel. Teatage oma arstile või otsige ruttu arstiabi, kui märkate mis tahes järgmisi infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomeid.
 - Iiveldus (haiglane enesetunne),
 - oksendamine,
 - ülakõhuvalu,
 - sülje rohkus (sülje hüpersekretsioon),
 - palavik,
 - ebamugavustunne rinnus,
 - külmavärinad või värisemine,
 - seljavalu,
 - köhimine või
 - kõrge vererõhk (hüpertensioon).
- **Iiveldus ja oksendamine.** Öelge oma arstile, kui tunnete end enne infusiooni algust halvasti. Ravi ajal esineb iiveldust ja oksendamist väga sageli ning mõnikord võivad need olla rasked. Teie arst võib anda teile enne iga infusiooni muud ravimit iivelduse ja oksendamise leevendamiseks.

Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kui märkate mis tahes järgmisi nähtusid või sümptomeid või kui need halvenevad. Teie arst võib

- anda teile muid ravimeid sümptomite leevendamiseks või tüsistuste ennetamiseks,
- vähendada ravimi infusioonikiirust või
- peatada teie ravi teatud ajaks või lõplikult.

Lapsed ja noorukid

Puudub asjakohane Vyloy kasutus lastel ja noorukitel, kuna seda ei ole selles vanuserühmas uuritud mao või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi raviks.

Muud ravimid ja Vyloy

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh ilma retseptita saadud ravimeid.

Rasedus

Vyloy'd ei tohi kasutada, kui olete rase, v.a juhul, kui teie arst seda nimelt soovitab. Ei ole teada, kas ravim kahjustab teie sündimata last. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Imetamine

Imetamine tuleb lõpetada Vyloy'ga ravi ajal. Ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima. Teatage oma arstile, kui imetate või kavatsete imetada

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vyloy ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Vyloy sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab vastavalt 1,05 mg ja 3,15 mg polüsorbaat 80 igas 100 mg ja 300 mg Vyloy annuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teatage oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Vyloy infusioon sisaldab naatriumi

See ravim ei sisalda naatriumi, kuid selle ravimi lahjendamiseks enne infusiooni kasutatakse soolalahust. Rääkige oma arstiga kui te olete madala soolasisaldusega dieedil.

3. Kuidas Vyloy'd kasutada

Vyloy'd manustatakse teile haiglas või kliinikus vähiravi alal kogenud arsti järelevalve all. Ravimit manustatakse teile intravenoosse infusioonina (tilgutatakse) veeni vähemalt 2 tunni jooksul.

Kui palju Vyloy'd te saate

Arst otsustab, kui palju te seda ravimit saate. Tavaliselt saate ravimit iga 2 või 3 nädala järel olenevalt teie arsti valitud muudest vähiravimitest. Arst otsustab, mitu ravikuuri te vajate.

Kui teil jääb Vyloy annus vahele

On väga oluline, et teil selle ravimi ükski annus vahele ei jääks. Kui unustate visiidi, helistage oma arstile, et leppida kokku uus aeg niipea kui võimalik.

Kui lõpetate Vyloy'ga ravi

Ärge lõpetage ravi selle ravimiga, kui te pole seda oma arstiga arutanud. Ravi lõpetamine võib lõpetada ka ravimi mõju.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned võimalikud kõrvaltoimed võivad olla rasked:

- **(Allergilised) ülitundlikkusreaktsioonid (sh ülitundlikkus ja anafülaktiline reaktsioon) – sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st). Teatage oma arstile või otsige ruttu arstiabi, kui märkate mis tahes neid raske allergilise reaktsiooni sümptomeid: sügelevad, tursunud roosad või punased nahapiirkonnad (nõgestõbi), köhimine, mis ei möödu, hingamisprobleemid, näiteks vilistav hingamine või kurgupitsitus / häälemuutus.
- **Infusiooniga seotud reaktsioon – sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st). Teatage oma arstile või otsige ruttu arstiabi, kui märkate mis tahes neid infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomeid: iiveldus, oksendamine, ülakõhuvalu, sülje rohkus (sülje hüpersekretsioon), palavik, ebamugavustunne rinnus, külmavärinad või värisemine, seljavalu, köhimine või kõrge vererõhk (hüpertensioon).
- **Iiveldus ja oksendamine – väga sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st). Teatage oma arstile, kui need sümptomid ei kao või muutuvad halvemaks.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Kui need kõrvaltoimed muutuvad tõsiseks, pidage nõu oma arstiga.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- vähenenud söögiisu
- valgete vereliblede arvu langus
- albumiini madal tase veres (hüpoalbumineemia)
- jalgade või käte turse (perifeerne ödeem)
- kehakaalu langus
- palavik (pürekсія)

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- seedehäired (düspepsia)
- süle rohkus (süle hüpersekretsioon)
- kõrgenenud vererõhk (hüpertensioon)
- külmavärinad

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vyloy'd säilitada

Ravimi säilitamise ja kasutamata ravimpreparaadi jääkide õige kõrvaldamise eest vastutab teie arst, apteeker või meditsiiniõde. Järgmine teave on tervishoiutöötajale.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja viaali sildil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Mitte hoida üheannuseliste viaalide mis tahes kasutamata ülejääke edasiseks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vyloy sisaldab

- Toimeaine on zolbetuksimab.
- Üks infusioonilahuse kontsentradi pulbrit sisaldav 100 mg viaal sisaldab 100 mg zolbetuksimabi.
- Üks infusioonilahuse kontsentradi pulbrit sisaldav 300 mg viaal sisaldab 300 mg zolbetuksimabi.
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 20 mg zolbetuksimabi.
- Teised koostisosad on arginiin, fosforhape (E 338), sahharoos ja polüsorbaat 80 (E 433) (vt lõik 2 „Vyloy sisaldab polüsorbaat 80“).

Kuidas Vyloy välja näeb ja pakendi sisu

Vyloy infusioonilahuse kontsentradi pulber on valge kuni valkjalt lüofiliseeritud pulber.

Vyloy on saadaval 1 või 3 viaali sisaldavas pakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Astellas Ireland Co. Limited
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud MM/YYYY

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Valmistamis- ja manustamisjuhendManustamiskõlblikuks muutmine üheannuselises viaalis

- Järgige vähiravimite asjakohase käitluse ja kõrvaldamise protseduure.
- Kasutage lahuste manustamiskõlblikuks muutmiseks ja ettevalmistamiseks asjakohast aseptilist tehnikat.
- Arvutage soovitatav annus patsiendi keha pindala järgi vajalike viaalide arvu kindlakstegemiseks.
- Ühe viaali manustamiskõlblikuks muutmiseks toimige järgmiselt. Võimaluse korral juhtige steriilne süstevesi (SWFI) niret mööda viaali seinu, mitte otse lüofiliseeritud pulbrisse.
 - a. 100 mg viaal: lisage aeglaselt 5 ml steriilset süstevett, manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab 20 mg/ml zolbetuksimaabi.
 - b. 300 mg viaal: lisage aeglaselt 15 ml steriilset süstevett, manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab 20 mg/ml zolbetuksimaabi.
- Keerutage iga viaali aeglaselt, kuni sisu on täielikult lahustunud. Laske manustamiskõlblikuks muudetud viaali(de)l settida. Kontrollige lahust visuaalselt, kuni mullid on kadunud. Ärge viaale raputage.

- Kontrollige lahust visuaalselt osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge kuni pisut opaliseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas ja nähtavate osakesteta. Visake ära mis tahes viaal, kus on näha osakesi või värvuse muutust.
- Arvutatud annusehulga põhjal tuleb viaali(de) manustamiskõlblikuks muudetud lahus lisada kohe infusioonikotile. Toode ei sisalda säilitusainet.

Infusioonikotis lahjendamine

- Eemaldage manustamiskõlblikuks muudetud lahuse arvutatud annusehulk viaali(de)st ja viige infusioonikotti.
- Lahjendage naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega. Infusioonikoti suurus peab mahutama piisavalt lahjendit, et võimaldada lõppkontsentratsiooni 2 mg/ml zolbetuksimabi.

Zolbetuksimabi lahjendatud annuselahus ühildub intravenoosete infusioonikottidega, mis koosnevad polüetüleenist (PE), polüpropüleenist (PP), polüvinüülkloriidist (PVC) plastifikaatorist [di-(2-etüülheksüül)ftalaat(DEHP) või trioktüültrimellitaat (TOTM)], etüleen-propüleeni kopolümeerist, etüleen-vinüülatsetaadi (EVA) kopolümeerist, PP-st ja stüreeni-etüleenibutüleenistüreeni kopolümeerist või klaasist (manustamiseks kasutatav pudel), ja infusiooniliinist, mis koosneb PE-st, polüuretaan (PU), PVC-st kas plastifikaatoriga [DEHP, TOTM või di-(2-etüülheksüül)-tereftalaat], polübutadieenist (PB) või elastomeeriga modifitseeritud PP-st integreeritud filtermembraanidega (poorisuurus 0,2 µm), mis koosnevad polüetersulfoonist (PES) või polüsulfoonist.

- Segage lahjendatud lahust ettevaatliku ümberpööramise teel. Ärge kotti raputage.
- Kontrollige infusioonikotti enne kasutamist visuaalselt osakeste suhtes. Lahjendatud lahus ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi. Ärge kasutage infusioonikotti, kui on näha osakesi.
- Visake ära mis tahes kasutamata osa, mis üheannuselistesse viaalidesse alles jääb.

Manustamine

- Ärge manustage koos muude ravimitega läbi sama infusiooniliini.
- Manustage infusioon viivitamatult vähemalt 2 tunni jooksul intravenoosse liini kaudu. Ärge manustage intravenoosse süste või boolusena.

Suletud süsteemiga edastusseadmetel, mis koosnevad PP-st, PE-st, roostevabast terasest, silikoonist (kumm/õli/vaik), polüisopreenist, PVC-st või plastifikaatoril [TOTM], akrülonitrüül-butadieeni-stüreeni (ABS) kopolümeeril, metüülmetakrülaadi-ABS-i kopolümeeril, termoplastilisel elastomeeril, polütetrafluoroetüleenil, polükarbonaadil, PES-il, PMMA kopolümeeril, polübutüleenitereftalaadil, PB-l või EVA kopolümeeril pole ühildumatust täheldatud.

Silikoonkummist, titaanisulamist või plastifikaatoriga [TOTM] PVC-st koosneval keskpordil pole ühildumatust täheldatud.

- Manustamisel on soovitatav kasutada integreeritud filtreid (eespool loetletud materjalide korral poorisuurus 0,2 µm).

Kõrvaldamine

Vyloy on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.