Šis dokumentas yra patvirtintas Vyloy vaistinio preparato informacinis dokumentas, kuriame nurodyti pakeitimai, padaryti po ankstesnės vaistinio preparato informacinių dokumentų keitimo procedūros (EMEA/H/C/005868/II/0006/G).

Daugiau informacijos rasite Europos vaistų agentūros tinklalapyje adresu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyloy>

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. 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 ≥ 75 % vidutiniškai stipriai ar stipriai nudažytų naviko ląstelių taikant membraninio CLDN18 imunohistocheminio dažymo metodą ir vertinant CE ženklu pažymėta atitinkamos numatytos paskirties IVD medicinos priemone. Jei CE ženklu 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 palaikomąsias 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 dienaa  800 mg/m2 į veną,  Zolbetuksimabą suleisti kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių).b | Pradedant trečiąja savaite po vienkartinės įsotinamosios dozės – 600 mg/m2 į veną  kas 3 savaites  arba  Pradedant antrąja savaite po vienkartinės įsotinamosios dozės – 400 mg/m2 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. |  |

1. Gydymo zolbetuksimabu ciklo trukmė nustatoma atsižvelgiant į atitinkamą pagrindinio chemoterapinio gydymo planą (žr. 5.1 skyrių).
2. 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** | **Sunkumasa** | **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 greičiub.  Prieš kitą infuziją taikykite premedikaciją antihistamininiais vaistiniais 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 greičiub.  Prieš kitą infuziją taikykite premedikaciją antihistamininiais vaistiniais 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 greičiub.  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 greičiub.  Kitą infuziją atlikite 3 lentelėje nurodytu infuzijos greičiu. |

1. 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.
2. Mažesnį infuzijos greitį reikia nustatyti remiantis gydytojo klinikiniu 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 ≤ viršutinė normos riba [VNR] ir aspartataminotransferazės [AST] aktyvumas > VNR; arba BB koncentracija > 1–1,5 × VNR, esant bet kokiam AST aktyvumui), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (BB > 1,5–3 × VNR esant bet kokiam AST aktyvumui) arba sunkus (BB > 3–10 × 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 trukmėb** |
| Vienkartinė įsotinamoji dozė (1-ojo ciklo  1-oji diena)a | 800 mg/m2 | 75 mg/m2/val. | 150–300 mg/m2/val. |
| Palaikomosios dozės | 600 mg/m2 kas 3 savaites | 75 mg/m2/val. | 150–300 mg/m2/val. |
| arba | arba | arba |
| 400 mg/m2 kas 2 savaites | 50 mg/m2/val. | 100–200 mg/m2/val. |

1. Zolbetuksimabo ciklo trukmė nustatoma atsižvelgiant į atitinkamą pagrindinės chemoterapijos planą (žr. 5.1 skyrių).
2. 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. Polisorbatai 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 (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo ≥ 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 | Hipoalbuminemija | 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 įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) 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). Kadangi APV dažnis yra mažas, šių antikūnų poveikis zolbetuksimabo farmakokinetikai, saugumui ir (arba) veiksmingumui nežinomas.

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).

Tyrime 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/m2nepertraukiamos 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.

Tyrime 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.

Tyrime 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.

Tyrime 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), kurį 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; vienpusio kriterijaus p vertė = 0,0066), o BI RS – 0,750 (95 % PI: 0,601; 0,936; vienpusio 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; vienpusio kriterijaus p vertė = 0,0007), o BI RS – 0,771 (95 % PI: 0,615; 0,965; vienpusio kriterijaus p vertė = 0,0118).

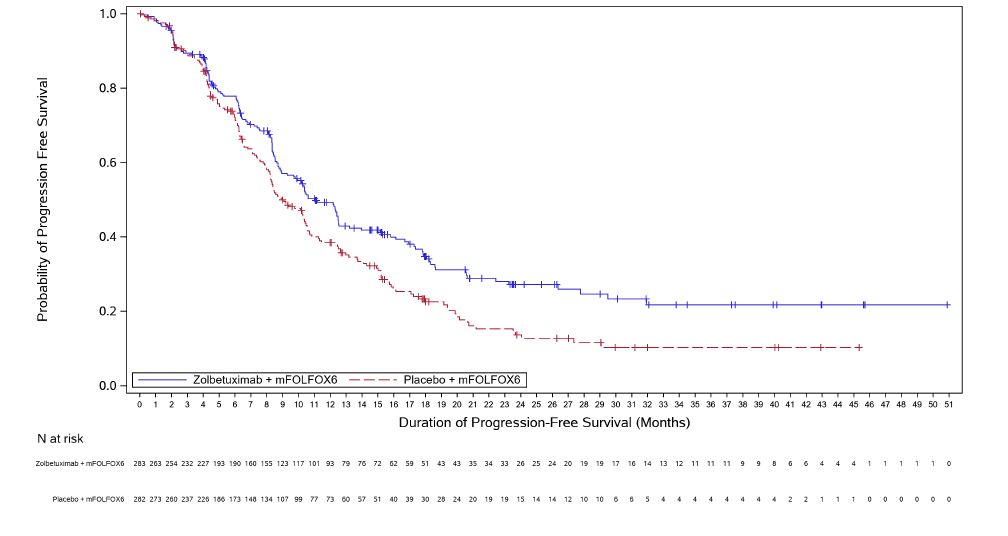
Tyrimo GLOW atnaujinta IBLP ir galutinė BI analizės pateiktos 5 lentelėje, o 3–4 paveiksluose pateiktos Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) kreivės.

**5 lentelė. Veiksmingumo rezultatai tyrimuose SPOTLIGHT ir GLOW**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Vertinamoji baigtis** | **SPOTLIGHTa** | | **GLOWb** | |  |
| **Zolbetuksimabas**  **kartu su mFOLFOX6**  **n = 283** | **Placebas**  **kartu su mFOLFOX6**  **n = 282** | **Zolbetuksimabas**  **kartu su CAPOX**  **n = 254** | **Placebas**  **kartu su**  **CAPOX**  **n = 253** |  |
| **Išgyvenamumas be ligos progresavimo** | | | | |  |
| Pacientų, kuriems nustatyta reiškinių, skaičius (%) | 159 (56,2) | 187 (66,3) | 153 (60,2) | 182 (71,9) |  |
| Mediana mėnesiais  (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 mėnesiais  (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 mėnesiais (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) |
| 1. SPOTLIGHT tyrimo duomenų rinkimo nutraukimas: 2023 m. rugsėjo 8 d., tolesnio zolbetuksimabo kartu su mFOLFOX6 grupės stebėjimo trukmės mediana – 18,0 mėnesių. 2. GLOW tyrimo duomenų rinkimo nutraukimas: 2024 m. sausio 12 d., tolesnio zolbetuksimabo kartu su CAPOX grupės stebėjimo trukmės mediana – 20,6 mėnesio. 3. Remiantis Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) apskaičiavimu. 4. Stratifikacijos veiksniai buvo regionas, metastazių vietų skaičius, ankstesnė gastrektomija, nustatyta taikant interaktyviąją atsako technologiją, ir tyrimo ID (SPOTLIGHT / GLOW). 5. 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). 6. 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**



Išgyvenamumo be ligos progresavimo tikimybė

Placebas + mFOLFOX6

Zolbetuksimabas + mFOLFOX6

N, kuriems kyla rizika

Išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmė (mėnesiais)

Zolbetuksimabas + mFOLFOX6

Placebas + mFOLFX6

1,0

0,8

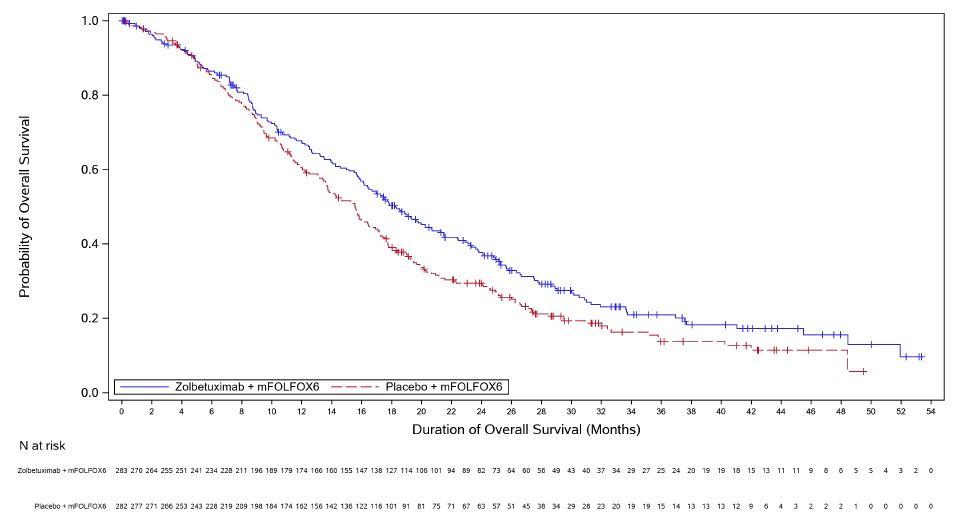
0,6

0,4

0,2

0,0

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



Bendro išgyvenamumo tikimybė

N, kuriems kyla rizika

Zolbetuksimabas + mFOLFOX6

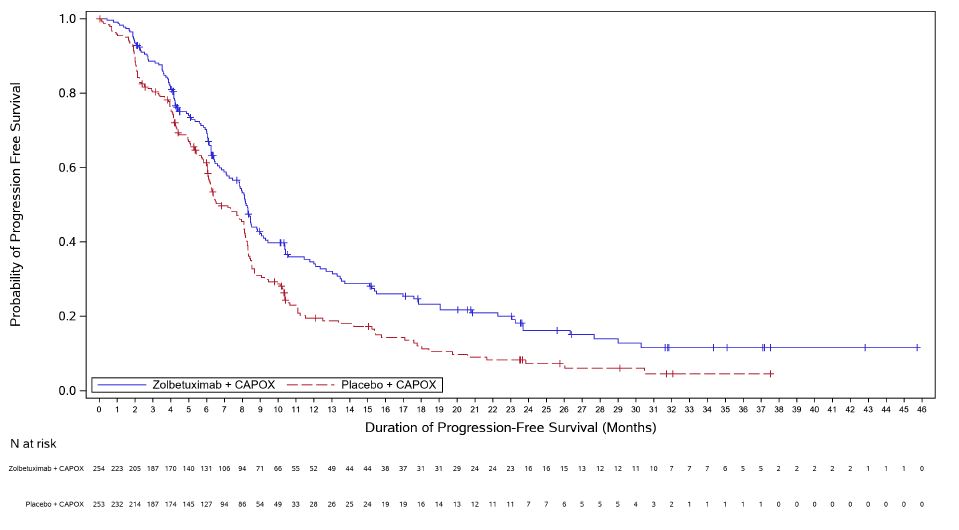
Placebas + mFOLFOX6

Bendro išgyvenamumo trukmė (mėnesiais)

Zolbetuksimabas + mFOLFOX6

Placebas + mFOLFX6

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



Išgyvenamumo be ligos progresavimo tikimybė

Placebas + CAPOX

1,0

0,8

0,6

0,4

0,2

0,0

Išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmė (mėnesiais)

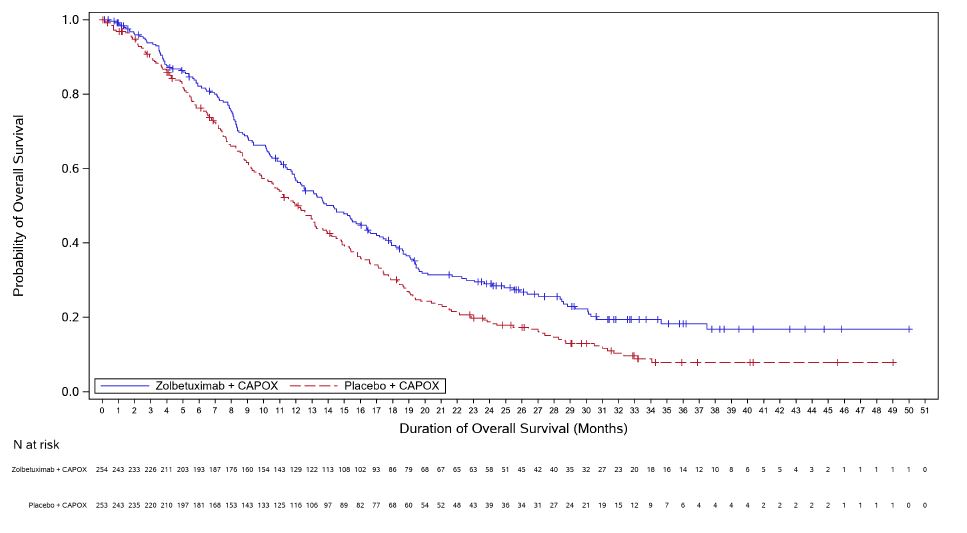
N, kuriems kyla rizika

Zolbetuksimabas + CAPOX

Placebas + CAPOX

Zolbetuksimabas + CAPOX

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



Bendro išgyvenamumo tikimybė

1,0

0,8

0,6

0,4

0,2

0,0

Zolbetuksimabas + CAPOX

Bendro išgyvenamumo trukmė (mėnesiais)

N, kuriems kyla rizika

Zolbetuksimabas + CAPOX

Placebas + CAPOX

Zolbetuksimabas + CAPOX

Zolbetuksimabas + CAPOX

Placebas + CAPOX

Placebas + CAPOX

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

Tyrime 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. Tyrime 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 dozes, zolbetuksimabas pasižymėjo dozei proporcinga farmakokinetika. Skiriant po 800/600 mg/m2 kas 3 savaites, pusiausvyrinė koncentracija susidarė po 24 savaičių, o vidutinė (SN) Cmax ir AUCtau 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) Cmax ir AUCtau 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 (KLss) susidarius pusiausvyrinei koncentracijai buvo 0,0117 l/val. Gydymo 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 ≤ VNR ir AST > VNR arba BB > 1–1,5 × VNR esant bet kokiam AST aktyvumui, n = 108), kliniškai reikšmingų zolbetuksimabo farmakokinetikos skirtumų nenustatyta. Pacientų, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (BB > 1,5–3 × 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 > 3–10 × 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 (≤ 25 °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 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 24 valandas nuo infuzijos maišelio paruošimo pabaigos, įskaitant infuzijos laiką. Negalima užšaldyti;
* kambario temperatūroje (≤ 25 °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 °C – 8 °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 europietiškо 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 sieneles, o ne tiesiai ant liofilizuotų miltelių.
  1. 100 mg flakonas: lėtai įpilkite 5 ml sterilaus injekcinio vandens, paruoštame tirpale yra 20 mg/ml zolbetuksimabo.
  2. 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 trioktiltrimelitatu (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 numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), 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 stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį 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 (lašinimu) 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. Gydymo 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. Polisorbatai 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 nebeveikti.

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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) 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  Teл.: +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 | **Slovenija**  Astellas Pharma d.o.o  Tel: +386 14011400 |
| **Ísland**  Vistor hf  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Astellas Pharma s.r.o.  Tel: +421 2 4444 2157 |
| **Italia**  Astellas Pharma S.p.A.  Tel: +39 (0)2 921381 | **Suomi/Finland**  Astellas Pharma  Puh/Tel: +358 (0)9 85606000 |
| **Κύπρος**  Ελλάδα  Astellas Pharmaceuticals AEBE  Τηλ: +30 210 8189900 | **Sverige**  Astellas Pharma AB  Tel: +46 (0)40‑650 15 00 |
| **Latvija**  Astellas Pharma d.o.o.  Tel: +371 67 619365 |  |

**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 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 sieneles, o ne tiesiai ant liofilizuotų miltelių.
  1. 100 mg flakonas: lėtai įpilkite 5 ml sterilaus injekcinio vandens, paruoštame tirpale yra 20 mg/ml zolbetuksimabo.
  2. 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 trioktiltrimelitatu (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 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).

**Atliekų tvarkymas**

Vyloy skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.