

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyloy 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Vyloy 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vyloy 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs flakons pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 100 mg zolbetuksimaba (*zolbetuximabum*).

Vyloy 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs flakons pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 300 mg zolbetuksimaba (*zolbetuximabum*).

Pēc pagatavošanas katrs ml šķīduma satur 20 mg zolbetuksimaba.

Zolbetuksimabu ražo Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās ar rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs ml koncentrāta satur 0,21 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts līdz gandrīz balts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vyloy kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju ir indicētas pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar lokāli progresējošu nerezecējamu vai metastātisku HER2 negatīvu kuņģa vai gastroezofageālā savienojuma (GEJ) adenokarcinomu, kuriem audzējs ir Klaudīna (CLDN) 18.2 pozitīvs (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jānozīmē, jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā. Jābūt pieejamiem resursiem paaugstinātas jutības reakciju un anafilaktisku reakciju pārvaldībai.

Pacientu atlasīšana

Piemērotajiem pacientiem ir jābūt CLDN18.2 pozitīva audzēja statusam, kas definēts kā $\geq 75\%$ audzēju šūnu, kas uzrāda vidēji spēcīgu līdz spēcīgu membrānas CLDN18 imūnhistoķīmisko

iekrāsojumu, ko novērtē ar CE marķētu IVD ar atbilstošo paredzamo mērķi. Ja CE marķēta IVD nav pieejama, ir jāizmanto cits validēts tests.

Devas

Pirms ievadīšanas

Ja pacientam pirms zolbetuksimaba ievadīšanas ir slikta dūša un/vai rodas vemšana, pirms pirmās infūzijas simptomi ir jāmazina līdz ≤ 1 . pakāpei.

Pirms katras zolbetuksimaba infūzijas pacientiem ir jānodrošina premedikācija ar pretvemšanas līdzekļu kombināciju (piemēram, NK-1 receptoru blokatori un 5-HT3 receptoru blokatori, kā arī citas zāles atbilstoši norādītajam).

Premedikācija ar pretvemšanas līdzekļu kombināciju ir svarīga sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai, lai novērstu agrīnu zolbetuksimaba terapijas pārtraukšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Var apsvērt arī premedikāciju ar sistēmiskajiem kortikosteroīdiem atbilstoši vietējām ārstēšanas vadlīnijām, it īpaši pirms zolbetuksimaba pirmās infūzijas.

Ieteicamā deva

Ieteicamā deva zolbetuksimaba piesātināšanai ir deva, kas nodrošina pietiekamu uzturošajām devām ir jāaprēķina atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam (KVL), kā norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā zolbetuksimaba deva, ņemot vērā KVL

Viena piesātināšā deva	Uzturošās devas	Terapijas ilgums
1. ciklā, 1. dienā ^a , 800 mg/m ² intravenozi	Uzsāk 3 nedēļas pēc vienas piesātināšās devas, 600 mg/m ² intravenozi ik pēc 3 nedēļām vai Uzsāk 2 nedēļas pēc vienas piesātināšās devas, 400 mg/m ² intravenozi ik pēc 2 nedēļām	Līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.
Ievadīt zolbetuksimabu kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). ^b	Ievadīt zolbetuksimabu kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). ^b	

- Zolbetuksimaba cikla ilgums tiek noteikts, ņemot vērā attiecīgo pamata ķīmijterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- Informāciju par ķīmijterapijas devām skatīt fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapijas zāļu aprakstā.

Devas izmaiņas

Zolbetuksimaba devas samazināšana nav ieteicama. Zolbetuksimaba nevēlamās blakusparādības tiek kontrolētas ar infūzijas ātruma samazināšanu, infūzijas apturēšanu un/vai pārtraukšanu, kā norādīts 2. tabulā.

2. tabula. Zolbetuksimaba devas izmaiņas

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe ^a	Devas izmaiņas
Paaugstinātas jutības reakcijas	Anafilaktiska reakcija, aizdomas par anafilaksi, 3. vai 4. pakāpe	Nekavējoties apturēt infūziju un pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu.
	2. pakāpe	Apturēt infūziju līdz brīdim, kad sasniegta ≤ 1 . pakāpe, pēc tam atsākt infūziju, samazinot ātrumu ^b uz atlikušo infūzijas laiku. Pirms nākamās infūzijas veikt premedikāciju ar antihistamīna līdzekļiem un ievadīt zāles atbilstoši infūzijas ātrumiem, kas minēti 3. tabulā.
Ar infūziju saistīta reakcija	3. vai 4. pakāpe	Nekavējoties apturēt infūziju un pilnīgi pārtraukt šo zāļu lietošanu.
	2. pakāpe	Apturēt infūziju līdz brīdim, kad sasniegta ≤ 1 . pakāpe, pēc tam atsākt infūziju, samazinot ātrumu ^b uz atlikušo infūzijas laiku. Pirms nākamās infūzijas veikt premedikāciju ar antihistamīna līdzekļiem un ievadīt zāles atbilstoši infūzijas ātrumiem, kas minēti 3. tabulā.
Slikta dūša	2. vai 3. pakāpe	Apturēt infūziju līdz brīdim, kad sasniegta ≤ 1 . pakāpe, pēc tam atsākt infūziju, samazinot ātrumu ^b uz atlikušo infūzijas laiku. Nākamo infūziju ievadīt atbilstoši infūzijas ātrumiem, kas minēti 3. tabulā.
Vemšana	4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt.
	2. vai 3. pakāpe	Apturēt infūziju, līdz sasniegta ≤ 1 . pakāpe, pēc tam atsākt infūziju, samazinot ātrumu ^b uz atlikušo infūzijas laiku. Nākamo infūziju ievadīt atbilstoši infūzijas ātrumiem, kas minēti 3. tabulā.

- Toksicitātes pakāpe tika noteikta atbilstoši Nacionālā vēža institūta vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju 4.03 versijai (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4.03), kur 1. pakāpe ir viegla, 2. pakāpe ir vidēji smaga, 3. pakāpe ir smaga, bet 4. pakāpe ir dzīvībai bīstama.
- Samazinātais infūzijas ātrums ir jānosaka atbilstoši ārsta klīniskajam lēmumam, ņemot vērā pacienta panesamību, toksicitātes smaguma pakāpi un iepriekš panesto infūzijas ātrumu (ieteikumus pacienta uzraudzībai skatīt 4.4. apakšpunktā).

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana pacientiem ≥ 65 gadu vecumā nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, kuri saņēma zolbetuksimabu, ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem [kreatinīna klīrenss [CrCL] ≥ 60 līdz < 90 ml/min] vai vidēji smagiem (CrCL ≥ 30 līdz < 60 ml/min) nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama. Ieteikumi par devām pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL ≥ 15 līdz < 30 ml/min) nav izstrādāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns [*total bilirubin*, TB] $\leq$ normas augšējā robeža [*upper limit of normal*, ULN] un aspartātaaminotransferāze [ASAT] $>$ ULN vai TB > 1 līdz $1,5 \times$ ULN un jebkura ASAT) devas pielāgošana nav nepieciešama. Ieteikumi par devām pacientiem ar vidēji smagiem (TB $> 1,5$ līdz $3 \times$ ULN un jebkura ASAT) vai smagiem (TB > 3 līdz $10 \times$ ULN un jebkura ASAT) aknu darbības traucējumiem nav izstrādāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Zolbetuksimabs nav piemērots lietošanai pediatrikajā kuņģa vai gastroezofageālā savienojuma adenokarcinomas ārstēšanai.

Lietošanas veids

Zolbetuksimabs ir paredzēts intravenozai lietošanai. Ieteicamā deva ir jāievada intravenozas infūzijas veidā ne mazāk kā 2 stundu laikā. Zāles nedrīkst ievadīt ātras intravenozas injekcijas vai *bolus* injekcijas veidā.

Ja zolbetuksimabu un fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju ievada vienā dienā, zolbetuksimabs ir jāievada vispirms.

Lai palīdzētu mazināt iespējamās nevēlamās blakusparādības, ieteicams katru infūziju uzsākt lēnāk 30 – 60 minūtes un atbilstoši panesamībai pakāpeniski palielināt ātrumu visā infūzijas laikā (skatīt 3. tabulu).

Ja infūzijas laiks pārsniedz ieteicamo uzglabāšanas laiku istabas temperatūrā (≤ 25 °C 8 stundas no infūzijas šķīduma sagatavošanas beigām), infūzijas maiss ir jāizmet un jāgatavo jauns infūzijas maiss, lai turpinātu infūziju (ieteicamos uzglabāšanas laikus skatīt 6.3. apakšpunktā).

3. tabula. Katrai zolbetuksimaba infūzijai ieteicamie infūzijas ātrumi

Zolbetuksimaba deva		Infūzijas ātrums	
		Pirmās 30 – 60 minūtes	Atlikušais infūzijas laiks ^b
Viena piesātinošā deva (1. cikls, 1. diena) ^a	800 mg/m ²	75 mg/m ² /h	150 – 300 mg/m ² /h
Uzturošās devas	600 mg/m ² ik pēc 3 nedēļām vai	75 mg/m ² /h vai	150 – 300 mg/m ² /h vai
	400 mg/m ² ik pēc 2 nedēļām	50 mg/m ² /h	100 – 200 mg/m ² /h

- Zolbetuksimaba cikla ilgums tiek noteikts, ņemot vērā attiecīgo pamata ķīmijterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- Ja pēc 30 – 60 minūtēm nav radušās nevēlamās blakusparādības, infūzijas ātrumu var palielināt atbilstoši panesībai.

Norādījumus par zāļu pagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pacienti, kuri ārstēti ar zolbetuksimabu kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju klīnisko pētījumu laikā, radās paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiska reakcija un paaugstināta jutība pret zālēm (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ir jāuzrauga zolbetuksimaba infūzijas laikā un pēc tās (vismaz 2 stundas vai ilgāk, ja klīniski indicēts), lai novērotu, vai nerodas paaugstinātas jutības reakcijas ar simptomiem un pazīmēm, kas izteikti liecina par anafilaksi (nātrene, atkārtots klepus, sēkšana un rīkles sasprindzinājums/balss izmaiņas).

Paaugstinātas jutības reakcijas ir jākontrolē atbilstoši devas izmaiņām, kas ieteiktas 2. tabulā.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Klīnisko pētījumu laikā ar zolbetuksimabu kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju ir radušās ar infūziju saistītas reakcijas (*infusion-related reactions*, IRRs) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Jānovēro, vai pacientiem nerodas ar infūziju saistītu reakciju pazīmes un simptomi, tostarp slikta dūša, vemšana, vēdera sāpes, siekalu hipersekrēcija, drudzis, diskomforts krūšu kurvī, drebuļi, sāpes mugurā, klepus un hipertensija. Pārtraucot infūziju, šīs pazīmes un simptomi parasti izzūd.

Ar infūziju saistītas reakcijas ir jākontrolē atbilstoši devas izmaiņām, kas ieteiktas 2. tabulā.

Slikta dūša un vemšana

Klīnisko pētījumu laikā slikta dūša un vemšana bija visbiežāk novērotās kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības, lietojot zolbetuksimabu kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lai novērstu sliktu dūšu un vemšanu, pirms katras zolbetuksimaba infūzijas ir ieteicama premedikācija ar pretvemšanas līdzekļu kombināciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Infūzijas laikā un pēc tās pacienti ir jānovēro un jāārstē, izmantojot standarta aprūpi, tostarp pretvemšanas līdzekļus vai šķidruma aizvietošanu, ja klīniski indicēts.

Slikta dūša un vemšana ir jākontrolē atbilstoši devas izmaiņām, kas ieteiktas 2. tabulā.

Riska mazināšanas pasākumi pirms ārstēšanas ar zolbetuksimabu uzsākšanas

Pirms ārstēšanas ar zolbetuksimabu kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju zāļu izrakstītājiem ir jānovērtē katra pacienta kuņģa un zarnu trakta toksicitātes risks. Ir svarīgi proaktīvi ārstēt sliktu dūšu un vemšanu, lai mazinātu zolbetuksimaba un/vai ķīmijterapijas samazinātas iedarbības potenciālo risku.

Lai novērstu sliktu dūšu un vemšanu, pirms katras zolbetuksimaba infūzijas ir ieteicama iepriekšēja ārstēšana ar pretvemšanas līdzekļu kombināciju. Infūzijas laikā ir svarīgi rūpīgi uzraudzīt pacientu un ārstēt kuņģa un zarnu trakta toksicitāti, apturot infūziju un/vai samazinot infūzijas ātrumu, lai mazinātu nopietnu nevēlamo blakusparādību risku vai agrīnas terapijas pārtraukšanas risku. Infūzijas laikā un pēc tās pacienti ir jānovēro un jāārstē, izmantojot standarta aprūpi, tostarp pretvemšanas līdzekļus vai šķidruma aizvietošanu, ja klīniski indicēts.

No klīniskajiem pētījumiem izslēgtie pacienti

Pacienti tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem, ja viņiem bija pilnīgs vai daļējs kuņģa atveres sindroms, pozitīvs cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas tests vai zināma aktīva B vai C hepatīta infekcija, nozīmīga kardiovaskulāra slimība (piemēram, sastrēguma sirds mazspēja saskaņā ar Ņujorkas Sirds asociācijas III vai IV klasi, būtiska ventrikulārā aritmija anamnēzē, QTc intervāls > 450 msek. vīriešiem; > 470 msek. sievietēm) vai metastāzes centrālajā nervu sistēmā anamnēzē.

Informācija par palīgvielām

Šīs zāles satur 1,05 mg un 3,15 mg polisorbāta 80 attiecīgi katrā 100 mg un 300 mg flakonā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Šīs zāles nesatur nātriju, tomēr zolbetuksimaba atšķaidīšanai pirms ievadīšanas lieto 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām, un tas jāņem vērā saistībā ar nātrija dienas devas uzņemšanu pacientam.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti oficiāli farmakokinētiskas zāļu mijiedarbības pētījumi ar zolbetuksimabu. Tā kā zolbetuksimabs tiek izvadīts no asinsrites ar katabolismu, nav paredzama metaboliska zāļu mijiedarbība ar citām zālēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Piesardzības nolūkos sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi, lai ārstēšanas laikā novērstu grūtniecību.

Grūtniecība

Dati par zolbetuksimaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Nevēlamās blakusparādības netika novērotas dzīvnieku reproduktīvajā un attīstības pētījumā ar zolbetuksimaba intravenozo ievadīšanu grūsnām pelēm organoģenēzes laikā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Zolbetuksimabu drīkst lietot grūtniecēm tikai tad, ja ieguvums atsver iespējamo risku.

Barošana ar krūti

Nav pieejami dati par zolbetuksimaba klātbūtni cilvēka pienā, ietekmi uz bērnu, kas tiek barots ar krūti, vai ietekmi uz piena veidošanos. Tā kā ir zināms, ka antivielas var izdalīties cilvēka pienā, kā arī var rasties nopietnas nevēlamās blakusparādības bērnam, kurš tiek barots ar krūti, barošana ar krūti zolbetuksimaba lietošanas laikā nav ieteicama.

Fertilitāte

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu zolbetuksimaba ietekmi uz fertilitāti. Tādējādi nav zināma zolbetuksimaba ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zolbetuksimabs neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, lietojot zolbetuksimabu, bija slikta dūša (77,2%), vemšana (66,9%), samazināta ēstgriba (42%), neitropēnija (30,7%), samazināts neitrofilo leukocītu skaits (28,4%), samazināta ķermeņa masa (21,9%), pireksija (17,4%), hipoalbuminēmija (17,1%), perifēra tūska (13,9%), hipertensija (9%), dispepsija (7,8%), drebuļi (5,2%), siekalu hipersekrēcija (3,8%), ar infūziju saistīta reakcija (3,2%) un paaugstināta jutība pret zālēm (1,6%).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 45% pacientu, kuri ārstēti ar zolbetuksimabu. Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija vemšana (6,8%), slikta dūša (4,9%) un samazināta ēstgriba (1,9%).

Divdesmit procenti pacientu pilnīgi pārtrauca zolbetuksimaba lietošanu nevēlamo blakusparādību dēļ; visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta, bija vemšana (3,8%) un slikta dūša (3,3%).

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ zolbetuksimaba lietošana tika apturēta, radās 60,9% pacientu; visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ zāļu lietošana tika apturēta, bija vemšana (26,6%), slikta dūša (25,5%), neitropēnija (9,8%), samazināts neitrofilo leukocītu skaits (5,9%), hipertensija (3,2%), drebuļi (2,2%), ar infūziju saistīta reakcija (1,6%), samazināta ēstgriba (1,6%) un dispepsija (1,1%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību biežums ir balstīts uz diviem 2. fāzes pētījumiem un diviem 3. fāzes pētījumiem 631 pacientam, kurš saņēma vismaz vienu zolbetuksimaba 800 mg/m² devu kā piesātinošo devu, kam sekoja 600 mg/m² uzturošās devas ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju. Pacienti tika pakļauti zolbetuksimaba iedarbībai ar ilguma mediānu 174 dienas (diapazons: no 1 līdz 1 791 dienai).

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos, ir norādītas šajā sadaļā pēc biežuma kategorijas. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija	Ļoti bieži
	Samazināts neitrofilu skaits	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība pret zālēm	Bieži
	Anafilaktiska reakcija	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoalbuminēmija	Ļoti bieži
	Samazināta ēstgriba	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Vemšana	Ļoti bieži
	Slikta dūša	
	Dispepsija	Bieži
	Siekalu hipersekrēcija	Bieži

MedDRA orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Pireksija	Ļoti bieži
	Perifērā tūska	
	Drebuļi	Bieži
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa	Ļoti bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ar infūziju saistīta reakcija	Bieži

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutības reakcijas

Integrētajā drošuma analīzē jebkādas pakāpes anafilaktiskā reakcija un paaugstināta jutība pret zālēm, zolbetuksimabu lietojot kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, radās attiecīgi ar biežumu 0,5% un 1,6%.

Smaga (3. pakāpes) anafilaktiskā reakcija un paaugstināta jutība pret zālēm, zolbetuksimabu lietojot kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, radās attiecīgi ar biežumu 0,5% un 0,2%.

Anafilaktiskas reakcijas dēļ zolbetuksimaba ievadišanas lietošana tika pilnīgi pārtraukta 0,3% pacientu. Paaugstinātas jutības pret zālēm dēļ zolbetuksimaba lietošana tika apturēta 0,3% pacientu.

Paaugstinātas jutības pret zālēm dēļ zolbetuksimaba vai fluorpirimidīnu un platīnu saturošas ķīmijterapijas infūzijas ātrums tika samazināts 0,2% pacientu.

Ar infūziju saistīta reakcija

Integrētajā drošuma analīzē jebkādas pakāpes IRR, zolbetuksimabu lietojot kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, radās ar biežumu 3,2%.

Smaga (3. pakāpes) IRR radās 0,5% pacientu, kuri ārstēti ar zolbetuksimabu kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju.

IRR dēļ zolbetuksimaba lietošana tika pilnīgi pārtraukta 0,5% pacientu, bet devas ievadīšana tika apturēta 1,6% pacientu. IRR dēļ zolbetuksimaba vai fluorpirimidīnu un platīnu saturošas ķīmijterapijas infūzijas ātrums tika samazināts 0,3% pacientu.

Slikta dūša un vemšana

Integrētajā drošuma analīzē jebkādas pakāpes slikta dūša un vemšana, zolbetuksimabu lietojot kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, radās ar biežumu attiecīgi 77,2% un 66,9%. Slikta dūša un vemšana biežāk radās ārstēšanas pirmā cikla laikā, bet mazinājās ar nākamajiem ārstēšanas cikliem. Laika mediāna līdz sliktas dūšas un vemšanas sākumam bija 1 diena katrai, zolbetuksimabu lietojot kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju. Sliktas dūšas un vemšanas ilguma mediāna bija attiecīgi 3 dienas un 1 diena, lietojot zolbetuksimabu kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju.

Smaga (3. pakāpes) slikta dūša un vemšana, zolbetuksimabu lietojot kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, radās attiecīgi ar biežumu 11,6% un 13,6%.

Sliktas dūšas dēļ zolbetuksimaba lietošana tika pilnīgi pārtraukta 3,3% pacientu, bet devas ievadīšana tika apturēta 25,5% pacientu. Vemšanas dēļ zolbetuksimaba lietošana tika pilnīgi pārtraukta 3,8% pacientu, bet devas ievadīšana tika apturēta 26,6% pacientu. Zolbetuksimaba vai fluorpirimidīnu un platīnu saturošas ķīmijterapijas infūzijas ātrums sliktas dūšas dēļ tika samazināts 9,7% pacientu, bet vemšanas dēļ — 7,8% pacientu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamās blakusparādības, un atbilstoši jālieto atbalstoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citas monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATK kods: L01FX31.

Darbības mehānisms

Zolbetuksimabs ir himēriska (peles/cilvēka IgG1) monoklonāla antiViela, kas vērsta pret ciešā savienojuma molekulu CLDN18.2. Neklīniskie dati liecina, ka zolbetuksimabs selektīvi saistās ar šūnu līnijām, kas transfektētas ar CLDN18.2 vai endogēni ekspresē CLDN18.2. Zolbetuksimabs samazina CLDN18.2 pozitīvo šūnu skaitu no antivielām atkarīgas šūnu citotoksicitātes (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) un no komplementa atkarīgas citotoksicitātes (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC) ceļā. Pierādīts, ka citotoksiskās zāles palielina CLDN18.2 ekspresiju uz cilvēka vēža šūnām un uzlabo zolbetuksimaba ierosināto ADCC un CDC aktivitāti.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pamatojoties uz iedarbības-atbildes reakcijas analīzi par efektivitāti un drošumu pacientiem ar lokāli progresējošu nerezecējamu vai metastātisku HER2 negatīvu kuņģa vai gastroezofageālā savienojuma (GEJ) adenokarcinomu, kuru audzēji ir CLDN18.2 pozitīvi, nav paredzamas klīniski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz efektivitāti vai drošumu starp zolbetuksimaba devām 800/400 mg/m² ik pēc 2 nedēļām un 800/600 mg/m² ik pēc 3 nedēļām.

Imūngenitāte

Ņemot vērā apkopoto datu analīzi no diviem 3. fāzes pētījumiem, kopējā imūngenitātes sastopamība bija 9,5% (46 no 485 pacientiem kopumā, kuri ārstēti ar zolbetuksimabu 800/600 mg/m² ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar mFOLFOX6/CAPOX, testa rezultāti attiecībā uz antivielām pret zālēm [*anti-drug antibodies*, ADA] bija pozitīvi). Neitralizējošo antivielu sastopamība bija 3,3% (16 no kopumā 485 pacientiem). Tā kā ADA veidojās maz, šo antivielu ietekme uz zolbetuksimaba farmakokinētiku, drošumu un/vai efektivitāti nav skaidra.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kuņģa vai GEJ adenokarcinoma

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

Zolbetuksimaba kombinācijā ar ķīmijterapiju drošums un efektivitāte tika novērtēta divos 3. fāzes, dubultmaskētos, randomizētos, daudzcentru pētījumos, kuros piedalījās 1072 pacienti, kuriem audzēji bija CLDN18.2 pozitīvi, HER2 negatīvi, ar lokāli progresējošu nerezecējamu vai metastātisku kuņģa vai gastroezofageālā savienojuma (GEJ) adenokarcinomu. CLDN18.2 pozitivitāte (definēta kā $\geq 75\%$ audzēju šūnu, kas uzrāda vidēji spēcīgu līdz spēcīgu membrānas CLDN18 iekrāsojumu) tika noteikta

ar imūnhistoķīmiju kuņģa vai GEJ audzēja audu paraugiem no visiem pacientiem ar VENTANA CLDN18 (43 - 14A) RxDx analīzi, kas veikta centrālajā laboratorijā.

Pacienti tika randomizēti 1:1, lai saņemtu vai nu zolbetuksimabu kombinācijā ar ķīmijterapiju (n = 283 pētījumā SPOTLIGHT, n = 254 pētījumā GLOW), vai placebo kombinācijā ar ķīmijterapiju (n = 282 pētījumā SPOTLIGHT, n = 253 pētījumā GLOW). Zolbetuksimabs tika ievadīts intravenozi ar piesātinošo devu 800 mg/m² (1. cikla 1. diena), kam sekoja uzturošās devas 600 mg/m² ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar vai nu mFOLFOX6 (oksaliplatīns, folīnskābe un fluoruracils), vai CAPOX (oksaliplatīns un kapecitabīns).

Pacienti pētījumā SPOTLIGHT saņēma no 1 līdz 12 mFOLFOX6 terapijām [oksaliplatīna 85 mg/m², folīnskābes (leikovorīns vai tā vietējais ekvivalents) 400 mg/m², fluoruracila 400 mg/m², ko ievadīja kā *bolus* injekciju, un fluoruracila 2400 mg/m², ko ievadīja nepārtrauktas infūzijas veidā], ko ievadīja 42 dienu cikla 1., 15. un 29. dienā. Pēc 12 terapijām pacientiem tika atļauts turpināt ārstēšanu ar zolbetuksimabu, 5-fluoruracilu un folīnskābi (leikovorīns vai tā vietējais ekvivalents) pēc pētnieka ieskatiem līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Pacienti pētījumā GLOW saņēma 1 – 8 terapijas, kurās CAPOX ievadīja 21 dienu cikla 1. dienā (oksaliplatīna 130 mg/m²) un 1. līdz 14. dienā (kapecitabīna 1000 mg/m²). Pēc 8 oksaliplatīna terapijām pacientiem tika atļauts turpināt ārstēšanu ar zolbetuksimabu un kapecitabīnu pēc pētnieka ieskatiem līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Sākotnējie raksturlielumi bija kopumā līdzīgi starp pētījumiem, izņemot katrā pētījumā aziātu pacientu daļu salīdzinājumā ar pacientiem, kuri nav aziāti.

Pētījumā SPOTLIGHT vecuma mediāna bija 61 gads (diapazons: no 20 līdz 86); 62% bija vīrieši; 53% bija baltās rases, 38% bija aziāti; 31% bija no Āzijas, un 69% nebija no Āzijas. Pacientiem sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc Austrumu kooperatīvās onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalas bija 0 (43%) vai 1 (57%). Pacientiem vidējais ķermeņa virsmas laukums bija 1,7 m² (diapazons: no 1,1 līdz 2,5). Laika mediāna no diagnozes bija 56 dienas (diapazons: no 2 līdz 366); 36% audzēju veidu bija izplatīti, 24% bija zarnās; 76% bija kuņģa adenokarcinoma, 24% bija GEJ adenokarcinoma; 16% bija lokāli progresējoša slimība un 84% bija metastātiska slimība.

Pētījumā GLOW vecuma mediāna bija 60 gadi (diapazons: no 21 līdz 83); 62% bija vīrieši; 37% bija baltās rases, 63% bija aziāti; 62% bija no Āzijas, un 38% nebija no Āzijas. Pacientiem sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG skalas bija 0 (43%) vai 1 (57%). Pacientiem vidējais ķermeņa virsmas laukums bija 1,7 m² (diapazons: no 1,1 līdz 2,3). Laika mediāna no diagnozes bija 44 dienas (diapazons: no 2 līdz 6010); 37% audzēju veidu bija izplatīti, 15% bija zarnās; 84% bija kuņģa adenokarcinoma, 16% bija GEJ adenokarcinoma; 12% bija lokāli progresējoša slimība un 88% bija metastātiska slimība.

Primārais efektivitātes iznākums bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*Progression Free Survival*, PFS), kā novērtēja neatkarīga pārskatīšanas komiteja (*independent review committee*, IRC) atbilstoši RECIST v1.1. Otrais sekundārais efektivitātes iznākums bija kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS). Citi sekundārie efektivitātes iznākumi bija objektīvā atbildes reakcija (*objective response rate*, ORR) un atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*, DOR), kā novērtēja IRC atbilstoši RECIST v1.1.

Primārajā analīzē (gala PFS un starpposma OS) pētījums SPOTLIGHT uzrādīja statistiski nozīmīgu ieguvumu PFS (kā novērtēja IRC) un OS pacientiem, kuri saņēma zolbetuksimabu kombinācijā ar mFOLFOX6, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo kombinācijā ar mFOLFOX6 ārstēšanu. PFS riska attiecība (*hazard ration*, HR) bija 0,751 (95% TI: 0,598; 0,942; vienaspusēja *p* vērtība = 0,0066), un OS HR bija 0,750 (95% TI: 0,601; 0,936; vienaspusēja *p* vērtība = 0,0053).

Atjauninātā PFS un gala OS analīze pētījumam SPOTLIGHT ir ievietota 5. tabulā, un 1. - 2. attēlā ir redzamas Kaplana-Meijera līknes.

Primārajā analīzē (gala PFS un starpposma OS) pētījums GLOW uzrādīja statistiski nozīmīgu ieguvumu PFS (kā novērtēja IRC) un OS pacientiem, kuri saņēma zolbetuksimabu kombinācijā ar CAPOX, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo kombinācijā ar CAPOX ārstēšanu. PFS HR bija 0,687 (95% TI: 0,544; 0,866; vienaspusēja *p* vērtība = 0,0007), un OS HR bija 0,771 (95% TI: 0,615; 0,965; vienaspusēja *p* vērtība = 0,0118).

Atjauninātā PFS un gala OS analīze pētījumam GLOW ir ievietota 5. tabulā, un 3. – 4. attēlā ir redzamas Kaplana-Meijera līknes.

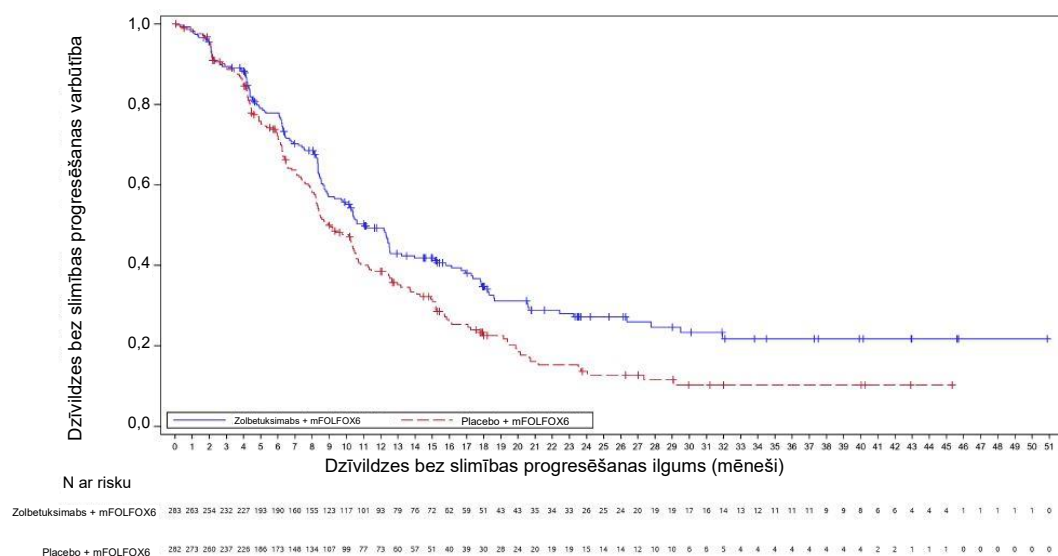
5. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā SPOTLIGHT un GLOW

Mērķa kritērijs	SPOTLIGHT ^a		GLOW ^b	
	Zolbetuksimabs ar mFOLFOX6 n = 283	Placebo ar mFOLFOX6 n = 282	Zolbetuksimabs ar CAPOX n = 254	Placebo ar CAPOX n = 253
Dzīvildze bez slimības progresēšanas				
Pacientu skaits (%) ar notikumiem	159 (56,2)	187 (66,3)	153 (60,2)	182 (71,9)
Mediāna mēnešos (95% TI) ^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)
Riska attiecība (95% TI) ^{d, e}	0,734 (0,591; 0,910)		0,689 (0,552; 0,860)	
Kopējā dzīvildze				
Pacientu skaits (%) ar notikumiem	197 (69,6)	217 (77,0)	180 (70,9)	207 (81,8)
Mediāna mēnešos (95% TI) ^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)
Riska attiecība (95% TI) ^{d, e}	0,784 (0,644; 0,954)		0,763 (0,622; 0,936)	
Objektīvā atbildes reakcija (ORR), Atbildes reakcijas ilgums (DOR)				
ORR (%) (95% TI) ^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 mediāna mēnešos (95% TI) ^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)

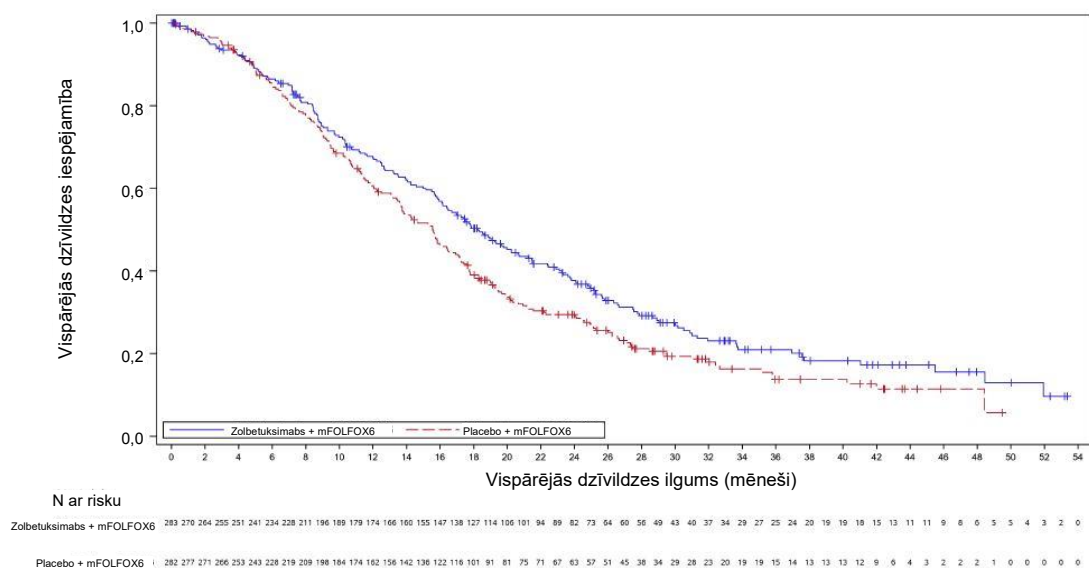
- SPOTLIGHT datu apkopojuma datums: 2023. gada 8. septembris, zolbetuksimaba kombinācijā ar mFOLFOX6 grupu novērošanas laika mediāna bija 18,0 mēneši.
- GLOW datu apkopojuma datums: 2024. gada 12. janvāris, zolbetuksimaba kombinācijā ar CAPOX grupu novērošanas laika mediāna 20,6 mēneši.
- Pamatojoties uz Kaplana-Meijera aplēsi.
- Stratifikācijas faktori bija reģions, metastātisko vietu skaits, iepriekšēja gastrektomija no interaktīvās atbildes reakcijas tehnoloģijas un pētījuma ID (SPOTLIGHT/GLOW).
- Ņemot vērā Koksas proporcionālo riska modeli ar ārstēšanu, reģionu, orgānu skaitu ar metastātiskām vietām, iepriekšēju gastrektomiju kā paskaidrojošajiem mainīgajiem un pētījuma ID (SPOTLIGHT/GLOW).
- Ņemot vērā IRC novērtējumu un neapstiprinātās atbildes reakcijas.

Galīgās OS un atjauninātās PFS SPOTLIGHT un GLOW kombinētās efektivitātes analīzes rezultātā tika iegūta PFS mediāna (kā novērtēja IRC) 9,2 mēneši (95% TI: 8,4; 10,4) zolbetuksimabam kombinācijā ar mFOLFOX6/CAPOX salīdzinājumā ar 8,2 mēnešiem (95% TI: 7,6; 8,4) placebo ar mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,712; 95% TI: 0,610; 0,831] un OS mediāna zolbetuksimabam kombinācijā ar mFOLFOX6/CAPOX 16,4 mēneši (95% TI: 15,0; 17,9) salīdzinājumā ar 13,7 mēnešiem (95% TI: 12,3; 15,3) placebo ar mFOLFOX6/CAPOX [HR 0,774; 95% TI: 0,672; 0,892].

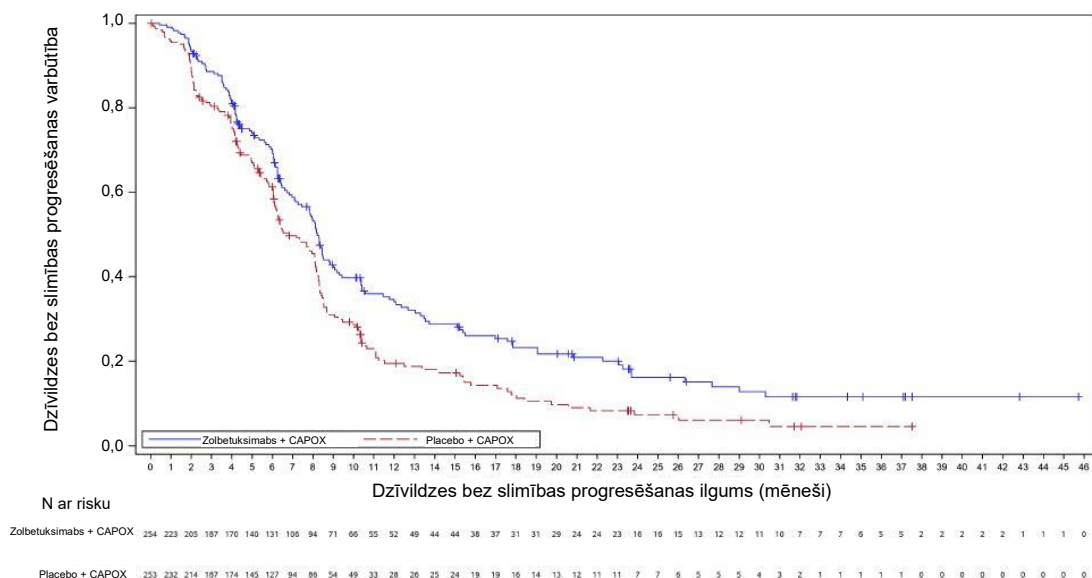
1. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas diagramma, SPOTLIGHT



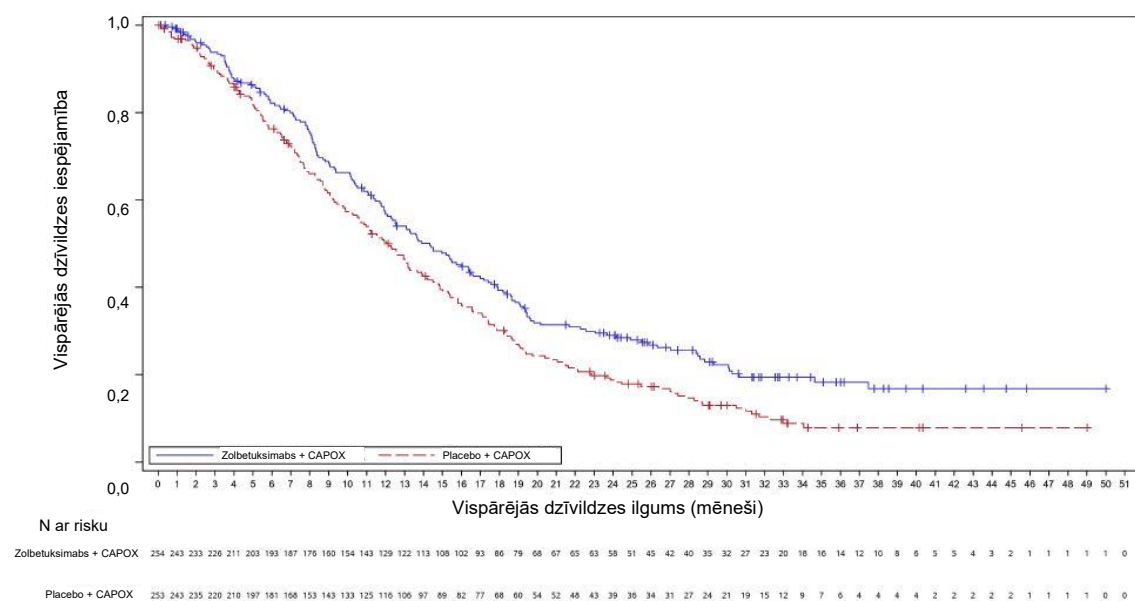
2. attēls. Kaplana-Meijera vispārējās dzīvildzes diagramma, SPOTLIGHT



3. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas diagramma, GLOW



4. attēls. Kaplana-Meijera vispārējās dzīvildzes diagramma, GLOW



Efektivitātes pētnieciska apakšgrupu analīze SPOTLIGHT un GLOW pētījumiem parādīja atšķirības PFS un OS baltās rases pacientiem salīdzinājumā ar aziātiem.

Pētījumā SPOTLIGHT baltās rases pacientiem analīzē konstatēja PFS (kā novērtēja IRC) ar HR 0,872 [95% TI: 0,653; 1,164] un OS HR 0,940 [95% TI: 0,718; 1,231] zolbetuksimabam kombinācijā ar mFOLFOX6 salīdzinājumā ar placebo kopā ar mFOLFOX6. Aziātu pacientiem analīzē konstatēja PFS (kā novērtēja IRC) ar HR 0,526 [95% TI: 0,354; 0,781] un OS HR 0,636 [95% TI: 0,450; 0,899] zolbetuksimabam kombinācijā ar mFOLFOX6 salīdzinājumā ar placebo kopā ar mFOLFOX6. Pētījumā GLOW baltās rases pacientiem analīzē konstatēja PFS (kā novērtēja IRC) ar HR 0,891 [95% TI: 0,622; 1,276] un OS HR 0,805 [95% TI: 0,579; 1,120] zolbetuksimabam kombinācijā ar CAPOX salīdzinājumā ar placebo kopā ar CAPOX. Aziātu pacientiem analīzē konstatēja PFS (kā novērtēja IRC) ar HR 0,616 [95% TI: 0,467; 0,813] un OS HR 0,710 [95% TI: 0,549; 0,917] zolbetuksimabam kombinācijā ar CAPOX salīdzinājumā ar placebo kopā ar CAPOX.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus zolbetuksimabam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās par kuņģa vai GEJ adenokarcinomu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc intravenozas ievadīšanas zolbetuksimabs uzrādīja devai proporcionālu farmakokinētu devu diapazonā no 33 mg/m² līdz 1000 mg/m². Pēc devas 800/600 mg/m² ievadīšanas ik pēc 3 nedēļām līdzsvara koncentrācija tika sasniegta pēc 24 nedēļām ar vidējo (SN) C_{max} un AUC_{tau} attiecīgi 453 (82) µg/ml un 4125 (1169) dienas•µg/ml, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi. Ievadot 800/400 mg/m² ik pēc 2 nedēļām, paredzams, ka līdzsvara koncentrācija tiks sasniegta pēc 22 nedēļām ar vidējo (SN) C_{max} un AUC_{tau} attiecīgi 359 (68) µg/ml un 2758 (779) dienas•µg/ml, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi.

Izkliede

Aprēķinātais vidējais līdzsvara stāvokļa izkļiedes tilpums zolbetuksimabam bija 5,5 l.

Biotransformācija

Paredzams, ka zolbetuksimabs katabolizēsies nelielos peptīdos un aminoskābēs.

Eliminācija

Zolbetuksimaba klīrenss (CL) samazinājās laika gaitā ar maksimālo samazinājumu 57,6% no sākotnējā stāvokļa rādītājiem, uzrādot populācijas vidējo līdzsvara stāvokļa klīrensu (CL_{ss}) 0,0117 l/h. Zolbetuksimaba eliminācijas pusperiods ārstēšanas laikā bija diapazonā no 7,6 līdz 15,2 dienām.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka vecumam [diapazons: no 22 līdz 83 gadiem; 32,2% (230/714) bija > 65 gadi, 5,0% (36/714) bija > 75 gadi] nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz zolbetuksimaba farmakokinētiku.

Rase un dzimums

Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzi, netika identificētas klīniski nozīmīgas atšķirības zolbetuksimaba farmakokinētikā, pamatojoties uz dzimumu [62,3% vīrieši, 37,7% sievietes] vai rasi [50,1% baltā rase, 42,2% aziāti, 4,2% nezināmie, 2,7% citi un 0,8% melnā rase].

Nieru darbības traucējumi

Ņemot vērā populācijas farmakokinētisko analīzi, izmantojot datus no klīniskajiem pētījumiem pacientiem ar kuņģa vai GEJ adenokarcinomu, netika identificētas klīniski nozīmīgas atšķirības zolbetuksimaba farmakokinētikā pacientiem ar viegliem (CrCL no ≥ 60 līdz < 90 ml/min; n = 298) līdz vidēji smagiem (CrCL no ≥ 30 līdz < 60 ml/min; n = 109) nieru darbības traucējumiem, ņemot vērā pēc Kokrofta-Golta formulas aplēsto CrCL. Zolbetuksimabs ir novērtēts tikai ierobežotam pacientu skaitam ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL no ≥ 15 līdz < 30 ml/min; n = 1). Smago nieru darbības traucējumu ietekme uz zolbetuksimaba farmakokinētiku nav zināma.

Aknu darbības traucējumi

Ņemot vērā populācijas farmakokinētisko analīzi, izmantojot datus no klīniskajiem pētījumiem pacientiem ar kuņģa vai GEJ adenokarcinomu, netika identificētas klīniski nozīmīgas atšķirības

zolbetuksimaba farmakokinētikā pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, nosakot pēc TB un ASAT ($TB \leq ULN$ un $ASAT > ULN$ vai $TB > 1$ līdz $1,5 \times ULN$ un jebkuras ASAT; $n = 108$). Zolbetuksimabs ir novērtēts tikai ierobežotam pacientu skaitam ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ($TB > 1,5$ līdz $3 \times ULN$ un jebkuras ASAT; $n = 4$) un nav novērtēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ($TB > 3$ līdz $10 \times ULN$ un jebkuras ASAT). Vidēji smago vai smago aknu darbības traucējumu ietekme uz zolbetuksimaba farmakokinētiku nav zināma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu kancerogenitāti vai mutagenitāti.

Nekāda toksicitāte vai citu ar zolbetuksimabu saistītu nevēlamo blakusparādību ietekme uz kardiovaskulāro, respiratoro vai centrālo nervu sistēmu netika novērota pelēm, kurām ievadīja zolbetuksimabu 13 nedēļas pie sistēmiskas iedarbības, kas līdz 7,0 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkam pie ieteiktās devas 600 mg/m^2 (pamatojoties uz AUC), vai makaka sugas pērtiķiem, kuriem ievadīja zolbetuksimabu 4 nedēļas pie sistēmiskas iedarbības, kas līdz 6,1 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam pie ieteiktās devas 600 mg/m^2 (pamatojoties uz AUC).

Embrija-augļa attīstības toksicitātes pētījumā, kur zolbetuksimabs tika ievadīts grūsnām pelēm organoģenēzes perioda laikā pie sistēmiskas iedarbības, kas līdz aptuveni 6,2 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkam pie ieteiktās devas 600 mg/m^2 (pamatojoties uz AUC), zolbetuksimabs šķērsoja placentāro barjeru. Zolbetuksimaba iegūtā koncentrācija augļa serumā 18. grūtniecības dienā bija augstāka nekā mātes serumā grūtniecības 16. dienā. Zolbetuksimabs neizraisīja nekādu ārēju vai viscerālu augļa patoloģiju (malformācijas vai izmaiņas).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Arginīns
Fosforskābe (E 338)
Saharoze
Polisorbāts 80 (E 433)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi

Pagatavotais šķīdums flakonā

Sagatavotos flakonus var uzglabāt istabas temperatūrā ($\leq 25^\circ\text{C}$) līdz 6 stundām. Nesasaldēt tos un nepakļaut tos tiešai saules gaismai. Neizmantojiet flakoni ar pagatavoto šķīdumu jāizmet, ja ir beidzies ieteicamais uzglabāšanas laiks.

Atšķaidītais šķīdums infūzijas maisā

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums maisā ir jāievada nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, sagatavotais infūzijas maiss ir jāuzglabā:

- ledusskapī (no 2°C līdz 8°C) ne ilgāk par 24 stundām, ieskaitot infūzijas laiku, no infūzijas maisa sagatavošanas beigām. Nesasaldēt;

- istabas temperatūrā ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) ne ilgāk par 8 stundām, ieskaitot infūzijas laiku, kad pagatavotās infūzijas maiss tika izņemts no ledusskapja.

Nepakļaut tiešai saules gaismai. Neizlietotie pagatavotās infūzijas maissi jāizmet, ja ir beidzies ieteicamais uzglabāšanas laiks.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vyloy 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonā

20 ml I tipa stikla flakons ar Eiropas pretpiediena metodi, pelēks brombutila gumijas aizbāznis ar etilēna tetrafluoretilēna plēvi un alumīnija aizdari ar zaļu vāciņu.

Vyloy 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonā

50 ml I tipa stikla flakons ar Eiropas pretpiediena metodi, pelēks brombutila gumijas aizbāznis ar etilēna tetrafluoretilēna plēvi un alumīnija aizdari ar violetu vāciņu.

100 mg iepakojuma lielumi: viena kastīte, kas satur 1 vai 3 flakonus.

300 mg iepakojuma lielums: viena kastīte, kas satur 1 flakonu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi pagatavošanai un ievadīšanai

Pagatavošana vienas devas flakonā

- Ievērojiet procedūras par atbilstošu rīkošanos ar pretvēža zālēm un to likvidēšanu.
- Izmantojiet atbilstošu aseptisko metodi šķīduma atšķaidīšanai un pagatavošanai.
- Aprēķiniet ieteicamo devu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa virsmas laukumu, lai noteiktu nepieciešamo flakonu skaitu.
- Pagatavojiet katru flakonu šādi. Ja iespējams, virziet sterilo ūdeni injekcijām gar flakona sienām, nevis tieši uz liofilizētā pulvera:
 - a. 100 mg flakons: lēnām pievienojiet 5 ml sterila ūdens injekcijām, iegūsi 20 mg/ml zolbetuksimaba;
 - b. 300 mg flakons: lēnām pievienojiet 15 ml sterila ūdens injekcijām, iegūsi 20 mg/ml zolbetuksimaba.
- Lēnām virpiniet katru flakonu, līdz saturs ir pilnībā izšķīdis. Ļaujiet sagatavotajam šķīdumam flakonā(-os) nosēsties. Vizuāli apskatiet šķīdumu, līdz burbuļi ir izzuduši. Nekratiet flakonu.
- Vizuāli apskatiet, vai šķīdumā nav daļiņu un tā krāsa nav mainījusies. Pagatavotajam šķīdumam ir jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz nedaudz iedzeltenam un bez redzamām daļiņām. Izmetiet visus flakonus ar redzamām daļiņām vai izmainītu krāsu.
- Ņemot vērā aprēķināto devas lielumu, pagatavotais šķīdums no flakona(-iem) ir nekavējoties jāpievieno infūzijas maisa saturam. Šīs zāles nesatur konservantus. Ja zāles netiek ievadītas nekavējoties, informāciju par pagatavoto flakonu uzglabāšanu skatīt 6.3. apakšpunktā.

Atšķaidīšana infūzijas maisā

- Izvelciet pagatavotā šķīduma aprēķināto devas apjomu no flakona(-iem) un ievadiet to infūzijas maisā.

- Atšķaidiet ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām. Infūzijas maisam ir jābūt pietiekami liels, lai atšķaidītais šķīdums varētu sasniegt 2 mg/ml zolbetuksimaba gala koncentrāciju.

Zolbetuksimaba atšķaidītais devas šķīdums ir saderīgs ar intravenozās infūzijas maisiem, kas sastāv no polietilēna (PE), polipropilēna (PP), polivinilhlorīda (PVH) ar plastifikatoru [di-(2-etilheksil) ftalātu (DEHF) vai trioktiltrimelīātu (TOTM)], etilēna propilēna kopolimēra, etilēna vinilacetāta (EVA) kopolimēra, PP un stirola-etilēna-butilēna-stirola kopolimēra vai stikla (pudele ievadīšanai), un infūzijas caurulītes, kas sastāv no PE, poliuretāna (PU), PVH ar plastifikatoru [DEHF, TOTM vai di-(2-etilheksil) tereftalātu], polibutadiēnu (PB), vai ar elastomēru modificētu PP ar sistēmā iestrādātām filtra membrānām (poru izmērs 0,2 µm), kas sastāv no poliētersulfona (PES) vai polisulfona.

- Sajauciet atšķaidīto šķīdumu, saudzīgi apgriežot. Nekratiet maisu.
- Pirms lietošanas vizuāli apskatiet, vai infūzijas maisā nav kādu daļiņu. Atšķaidītajā šķīdumā nedrīkst būt redzamas daļiņas. Nelietojiet infūzijas maisu, ja tajā ir redzamas daļiņas.
- Izmetiet jebkuras neizlietotās zāles, kas palikušas vienas devas flakonos.

Ievadīšana

- Neievadiet citas zāles vienlaikus caur to pašu infūzijas līniju.
- Ievadiet infūziju nekavējoties vismaz 2 stundu garumā caur intravenozo līniju. Neievadiet ātras intravenozas injekcijas vai *bolus* injekcijas veidā.

Nav novērota nesaderība ar slēgtas sistēmas pārnese ierīci, kas sastāv no PP, PE, nerūsējošā tērauda, silikona (gumijas/eļļas/sveķiem), poliizoprēna, PVH vai plastifikatora [TOTM], akrilnitrila-butadiēna-stirola (ABS) kopolimēra, metilmetakrilāta-ABS kopolimēra, termoplastiskā elastomēra, politetrafluoretilēna, polikarbonāta, PES, akrila kopolimēra, polibutilēna tereftalāta, PB vai EVA kopolimēra.

Nav novērota nesaderība ar centrālo pieslēgvietu, kas sastāv no silikona gumijas, titāna sakausējuma vai PVH ar plastifikatoru [TOTM].

- Sistēmā iestrādātie filtri (poru lielums 0,2 µm ar iepriekš minētajiem materiāliem) ir ieteicami izmantošanai ievadīšanas laikā.
- Ja netiek ievadīts nekavējoties, pagatavotās infūzijas maisa uzglabāšanas informāciju skatīt 6.3. apakšpunktā.

ILikvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 19. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyloy 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
zolbetuximabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs pulvera flakons satur 100 mg zolbetuksimaba.
Pēc zāļu pagatavošanas katrs ml šķīduma satur 20 mg zolbetuksimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arginīnu, fosforskābi (E 338), saharozi un polisorbātu 80 (E 433).

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons

3 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas.
Nekratīt.
Tikai vienreizējai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyloy 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
zolbetuximabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 100 mg zolbetuksimaba.
Pēc zāļu pagatavošanas katrs ml satur 20 mg zolbetuksimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arginīnu, E 338, saharozi un E 433.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
i.v. lietošanai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas.
Nekratīt.
Tikai vienreizējai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyloy 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
zolbetuximabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs pulvera flakons satur 300 mg zolbetuksimaba.
Pēc zāļu pagatavošanas katrs ml šķīduma satur 20 mg zolbetuksimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arginīnu, fosforskābi (E 338), saharozi un polisorbātu 80 (E 433).

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas.
Nekratīt.
Tikai vienreizējai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/24/1856/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyloy 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
zolbetuximabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 300 mg zolbetuksimaba.
Pēc zāļu pagatavošanas katrs ml satur 20 mg zolbetuksimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arginīnu, E 338, saharozi un E 433.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
i.v. lietošanai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas.
Nekratīt.
Tikai vienreizējai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/24/1856/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vyloy 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Vyloy 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

zolbetuximabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vyloy un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vyloy ievadīšanas
3. Kā ievadīt Vyloy
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vyloy
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vyloy un kādam nolūkam tās lieto

Vyloy satur aktīvo vielu zolbetuksimabu, kas ir monoklonālā antivielā, kas var atpazīst noteiktas vēža šūnas un piestiprināties pie tām. Piestiprinoties pie šīm vēža šūnām, paredzams, ka zāles tiks imūnsistēmai uzbrukt tām un nogalināt tās.

Šīs zāles tiek lietotas, lai ārstētu pieaugušos ar kuņģa vai gastroezofageālā savienojuma vēzi. Gastroezofageālais savienojums ir vieta, kur barības vads pievienojas kuņģim.

Šīs zāles tiek ievadītas pacientiem, kuriem audzēji ir pozitīvi attiecībā uz Klaudīna 18.2 (CLDN18.2) proteīnu (kas nozīmē, ka proteīns tiek ražots šūnās), bet negatīvi uz cilvēka epidermas augšanas faktora 2. tipa receptora (HER2) proteīniem (kas nozīmē, ka proteīns netiek ražots vai tiek ražots nelielā daudzumā). Zāles tiek lietotas pacientiem, kuriem kuņģa vai gastroezofageālā savienojuma vēzi nevar izņemt ķirurģiski vai kuriem tas ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām.

Šīs zāles ievada kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, kas satur fluorpirimidīnu un/vai platīnu. Ir svarīgi izlasīt arī šo citu zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par šīm zālēm, vaicājiet ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Vyloy ievadīšanas

Jums nedrīkst ievadīt Vyloy šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret zolbetuksimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu, jo zāles var izraisīt:

- **alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, tostarp anafilaksi.** Nopietnas alerģiskas reakcijas var rasties infūzijas saņemšanas laikā vai pēc tās. Nekavējoties pastāstiet ārstam vai meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums ir kāds no šiem nopietnas alerģiskas reakcijas simptomiem:
 - niezoši, pietūkuši rozā vai sarkani ādas laukumi (nātrene),
 - klepus, kas nepāriet,
 - elpošanas problēmas, piemēram, sēkšana, vai
 - rīkles sasprindzinājums/balss izmaiņas;
- **ar infūziju saistītas reakcijas.** Smagas reakcijas, kas saistītas ar infūziju (pilināšanu), var rasties infūzijas saņemšanas laikā vai pēc tās. Nekavējoties pastāstiet ārstam vai meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums ir kāds no šiem ar infūziju saistītajiem reakcijas simptomiem:
 - slikta dūša (nelabums),
 - vemšana,
 - kuņģa sāpes,
 - palielināts siekalu daudzums (siekalu hipersekrecija),
 - drudzis,
 - diskomforts krūšu kurvī,
 - drebuļi vai trīcēšana,
 - sāpes mugurā,
 - klepus vai
 - augsts asinsspiediens (hipertensija);
- **sliktu dūšu un vemšanu.** Pastāstiet ārstam, ja jūtaties slikti pirms infūzijas. Slikta dūša un vemšana ir ļoti bieža ārstēšanas laikā un dažreiz var izpausties smagi. Jūsu ārsts var dot Jums citas zāles pirms katras infūzijas, lai palīdzētu atvieglot sliktu dūšu un vemšanu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no šīm pazīmēm vai simptomiem vai tie pasliktinās.

Jūsu ārsts var:

- dot Jums citas zāles, lai mazinātu simptomus vai novērstu komplikācijas;
- palēnināt infūzijas ātrumu; vai
- apturēt ārstēšanu uz noteiktu laiku vai pilnībā pārtraukt.

Bērni un pusaudži

Vyloy nav piemērots lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo tas nav pētīts šajā vecuma grupā kuņģa vai gastroezofageālā savienojuma vēža ārstēšanai.

Citas zāles un Vyloy

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tostarp bezrecepšu zālēm.

Grūtniecība

Vyloy nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja viens ārsts tās īpaši neiesaka. Nav zināms, vai šīs zāles nodarīs kaitējumu nedzimušajam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas uzsākšanas konsultējieties ar ārstu.

Barošana ar krūti

Terapijas laikā ar Vyloy barošanu ar krūti ieteicams pārtraukt. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās cilvēka krūts pienā. Pastāstiet ārstam, ja barojat ar krūti vai plānojat barot ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Vyloy ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Vyloy satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 1,05 mg un 3,15 mg polisorbāta 80 attiecīgi katrā Vyloy 100 mg un 300 mg devā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kādas zināmas alerģijas.

Vyloy infūzija satur nātriju

Šīs zāles nesatur nātriju, tomēr pirms infūzijas šo zāļu atšķaidīšanai izmanto sāls šķīdumu. Konsultējieties ar ārstu, ja ievērojat diētu ar zemu sāls saturu.

3. Kā ievadīt Vyloy

Jūs saņemsiet Vyloy slimnīcā vai klīnikā ārsta, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā, uzraudzībā. Šīs zāles tiks dotas Jums intravenozas infūzijas (pilienu) veidā vēnā vismaz 2 stundu laikā.

Cik daudz Vyloy saņemsiet

Jūsu ārsts izlems, cik daudz šo zāļu saņemsiet. Parasti Jūs saņemsiet šīs zāles ik pēc 2 vai 3 nedēļām, ņemot vērā ārsta izvēlētas citas pretvēža zāles. Jūsu ārsts izlems, cik daudz ārstēšanas reižu būs nepieciešams.

Ja ir izlaista Vyloy deva

Ir ļoti svarīgi neizlaist šo zāļu devu. Ja izlaižat vizīti, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu, lai atkārtoti ieplānotu vizīti.

Ja pārtraucat ārstēšanu ar Vyloy

Nepārtrauciet ārstēšanu ar šīm zālēm, ja tas nav apspriests ar ārstu. Pārtraucot ārstēšanu, var tikt apturēta zāļu iedarbība.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas iespējamās blakusparādības var būt nopietnas:

- **Paaugstinātas jutības (alerģiskas) reakcijas (tostarp paaugstināta jutība un anafilaktiskā reakcija) — bieži** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem). Nekavējoties pastāstiet ārstam vai meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums ir kāds no šiem nopietnas alerģiskas reakcijas simptomiem: niezoši, pietūkuši rozā vai sarkani ādas laukumi (nātrene), klepus, kas nepāriet, elpošanas problēmas, piemēram, sēkšana, vai rīkles sasprindzinājums/balss izmaiņas.
- **Ar infūziju saistīta reakcija — bieži** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem). Nekavējoties pastāstiet ārstam vai meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums ir kāds no šiem ar infūziju saistītajiem reakcijas simptomiem: slikta dūša, vemšana, kuņģa sāpes, palielināts siekalu daudzums (siekalu hipersekrēcija), drudzis, diskomforts krūšu kurvī, drebuļi vai trīcēšana, sāpes mugurā, klepus vai augsts asinsspiediens (hipertensija).
- **Slikta dūša un vemšana — ļoti bieži** (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Pastāstiet ārstam, ja kāds no šiem simptomiem neizzūd vai pasliktinās.

Citas iespējamās blakusparādības

Ja šīs blakusparādības kļūst smagas, pastāstiet par to ārstam.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināta ēstgriba;
- mazs leikocītu skaits;
- zems albumīna līmenis asinīs (hipoalbuminēmija);
- apakšstilbu vai plaukstu pietūkums (perifērā tūska);
- samazināta ķermeņa masa;
- drudzis (pireksija).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- palielināts siekalu daudzums (siekalu hipersekrēcija);
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- drebuļi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vyloy

Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa ir atbildīga par šo zāļu uzglabāšanu un neizlietoto zāļu pareizu iznīcināšanu. Tālāk sniegtā informācija paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neuzglabāt neizlietoto vienas devas flakonu saturu, lai izmantotu atkārtoti. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vyloy satur

- Aktīvā viela ir zolbetuksimabs.
- Viens flakons ar 100 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 100 mg zolbetuksimaba.
- Viens flakons ar 300 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 300 mg zolbetuksimaba.
- Pēc pagatavošanas katrs ml šķīduma satur 20 mg zolbetuksimaba.
- Citas sastāvdaļas ir arginīns, fosforskābe (E 338), saharoze un polisorbāts 80 (E 433) (skatīt 2. punktu “Vyloy satur polisorbātu 80”).

Vyloy ārējais izskats un iepakojums

Vyloy pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir balts līdz gandrīz balts liofilizēts pulveris.

Vyloj piegādā kastītē, kas satur 1 vai 3 stikla flakonus.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Astellas Ireland Co. Limited
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

Belgiē/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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Norādījumi pagatavošanai un ievadīšanai**Pagatavošana vienas devas flakonā**

- Ievērojiet procedūras par atbilstošu rīkošanos ar pretvēža zālēm un to likvidēšanu.
- Izmantojiet atbilstošu aseptisko metodi šķīduma atšķaidīšanai un pagatavošanai.
- Aprēķiniet ieteicamo devu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa virsmas laukumu, lai noteiktu nepieciešamo flakonu skaitu.
- Pagatavojiet katru flakonu šādi. Ja iespējams, virziet sterilo ūdeni injekcijām gar flakona sienām, nevis tieši uz liofilizētā pulvera:
 - a. 100 mg flakons: lēnām pievienojiet 5 ml sterila ūdens injekcijām, iegūsi 20 mg/ml zolbetuksimaba;
 - b. 300 mg flakons: lēnām pievienojiet 15 ml sterila ūdens injekcijām, iegūsi 20 mg/ml zolbetuksimaba.

- Lēnām virpiniet katru flakonu, līdz saturs ir pilnībā izšķīdis. Ļaujiet sagatavotajam šķīdumam flakonā(-os) nosēsties. Vizuāli apskatiet šķīdumu, līdz burbuļi ir izzuduši. Nekratiet flakonu(-s).
- Vizuāli apskatiet, vai šķīdumā nav daļiņu un tā krāsa nav mainījusies. Pagatavotajam šķīdumam ir jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz nedaudz iedzeltenam un bez redzamām daļiņām. Izmetiet visus flakonus ar redzamām daļiņām vai izmainītu krāsu.
- Ņemot vērā aprēķināto devas lielumu, pagatavotais šķīdums no flakona(-iem) ir nekavējoties jāpievieno infūzijas maisa saturam. Šīs zāles nesatur konservantus.

Atšķaidīšana infūzijas maisā

- Izvelciet pagatavotā šķīduma aprēķināto devas apjomu no flakona(-iem) un ievadiet to infūzijas maisā.
- Atšķaidiet ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām. Infūzijas maisam ir jābūt pietiekami liels, lai atšķaidītais šķīdums varētu sasniegt 2 mg/ml zolbetuksimaba gala koncentrāciju.

Zolbetuksimaba atšķaidītais devas šķīdums ir saderīgs ar intravenozās infūzijas maisiem, kas sastāv no polietilēna (PE), polipropilēna (PP), polivinilhlorīda (PVH) ar plastifikatoru [di-(2-etilheksil) ftalātu (DEHF) vai trioktiltrimelīātu (TOTM)], etilēna propilēna kopolimēra, etilēna vinilacetāta (EVA) kopolimēra, PP un stirola-etilēna-butilēna-stirola kopolimēra vai stikla (pudele ievadīšanai), un infūzijas caurulītes, kas sastāv no PE, poliuretāna (PU), PVH ar plastifikatoru [DEHF, TOTM vai di-(2-etilheksil) tereftalātu], polibutadiēnu (PB), vai ar elastomēru modificētu PP ar sistēmā iestrādātām filtra membrānām (poru izmērs 0,2 μm), kas sastāv no poliētersulfona (PES) vai polisulfona.

- Sajauciet atšķaidīto šķīdumu, saudzīgi apgriežot. Nekratiet maisu.
- Pirms lietošanas vizuāli apskatiet, vai infūzijas maisā nav kādu daļiņu. Atšķaidītajā šķīdumā nedrīkst būt redzamas daļiņas. Nelietojiet infūzijas maisu, ja tajā ir redzamas daļiņas.
- Izmetiet jebkuras neizlietotās zāles, kas palikušas vienas devas flakonos.

Ievadīšana

- Neievadiet citas zāles vienlaikus caur to pašu infūzijas līniju.
- Ievadiet infūziju nekavējoties vismaz 2 stundu garumā caur intravenozo līniju. Neievadiet ātras intravenozas injekcijas vai *bolus* injekcijas veidā.

Nav novērota nesaderība ar slēgtas sistēmas pārnesei ierīci, kas sastāv no PP, PE, nerūsējošā tērauda, silikona (gumijas/eļļas/sveķiem), poliizoprēna, PVH vai plastifikatora [TOTM], akrilnitrila-butadiēna-stirola (ABS) kopolimēra, metilmetakrilāta-ABS kopolimēra, termoplastiskā elastomēra, politetrafluoretilēna, polikarbonāta, PES, akrila kopolimēra, polibutilēna tereftalāta, PB vai EVA kopolimēra.

Nav novērota nesaderība ar centrālo pieslēgvietu, kas sastāv no silikona gumijas, titāna sakausējuma vai PVH ar plastifikatoru [TOTM].

- Sistēmā iestrādātie filtri (poru lielums 0,2 μm ar iepriekš minētajiem materiāliem) ir ieteicami izmantošanai ievadīšanas laikā.

Likvidēšana

Zāles Vyloy ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.