

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vyloy 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Vyloy 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vyloy 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten sisältää 100 mg tsolbetuksimabia.

Vyloy 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten sisältää 300 mg tsolbetuksimabia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 20 mg tsolbetuksimabia.

Tsolbetuksimabi tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 0,21 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vyloy yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi aikuispotilaille, joilla on paikallisesti edennyt, leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen HER2-negatiivinen mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoma ja joiden kasvaimet ovat klaudiini (CLDN) 18.2 -positiivisia (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon määrää, aloittaa ja sitä valvoo syöpähoitoihin perehtynyt lääkäri. Resurssien tulee olla saatavilla yliherkkyysoireiden ja/tai anafylaktisten reaktioiden hoitoon.

Potilasvalinta

Hoitoon soveltuvilla potilailla on oltava CLDN18.2 -positiivinen kasvainstatus määriteltynä niin, että ≥ 75 %:ssa kasvainsoluista näkyy kohtalainen tai voimakas membranoottinen CLDN18:n immunohistokemiallinen värjäys arvioituna kyseiseen käyttötarkoitukseen suunnitellulla, CE-

merkinnän saaneella IVD-testillä. Jos CE-merkinnän saanutta IVD-testiä ei ole saatavana, voidaan käyttää jotakin toista validoitua testiä.

Annostus

Ennen antoa

Jos potilaalla esiintyy pahoinvointia ja/tai oksentelua ennen tsolbetuksimabin antoa, oireiden on lievitettävä asteeseen ≤ 1 ennen ensimmäisen infuusion antamista.

Ennen jokaista tsolbetuksimabi-infuusiota potilaille on annettava esilääkityksenä pahoinvointilääkkeitä (esim. NK-1-reseptorin salpaajia ja 5-HT₃-reseptorin salpaajia sekä muita lääkevalmisteita tarpeen mukaan).

Esilääkitys pahoinvointilääkkeillä on tärkeää, sillä pahoinvoinnin ja oksentelun hallitseminen auttaa välttämään tsolbetuksimabihoidon varhaista lopettamista (ks. kohta 4.4). Myös esilääkitystä systeemisillä kortikosteroidilla voi harkita paikallisten hoito-ohjeiden mukaan, etenkin ennen ensimmäistä tsolbetuksimabi-infuusiota.

Suosittelut annos

Taulukossa 1 luetellut tsolbetuksimabin suositellut lataus- ja ylläpitoannokset tulee laskea kehon pinta-alan (body surface area, BSA) mukaan.

Taulukko 1. Kehon pinta-alaan perustuva suositeltu tsolbetuksimabiannos

Yksi latausannos	Ylläpitoannokset	Hoidon kesto
Sykli 1 päivänä 1 ^a , 800 mg/m ² laskimoon	Alkaen 3 viikkoa yhden latausannoksen jälkeen 600 mg/m ² laskimoon 3 viikon välein	Sairauden etenemiseen tai ei- hyväksyttävään toksisuuteen asti.
Anna tsolbetuksimabi yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian kanssa (ks. kohta 5.1). ^b	tai Alkaen 2 viikkoa yhden latausannoksen jälkeen 400 mg/m ² laskimoon 2 viikon välein	
	Anna tsolbetuksimabi yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian kanssa (ks. kohta 5.1). ^b	

- Tsolbetuksimabihoitosyklin kesto määräytyy samanaikaisesti käytettävän kemoterapian mukaan (ks. kohta 5.1).
- Katso kemoterapian annostusohjeet fluoropyrimidiinin tai platinaa sisältävän kemoterapian valmistetiedoista.

Annosmuutokset

Tsolbetuksimabiannoksen pienentämistä ei suositella. Tsolbetuksimabin haittavaikutukset hoidetaan pienentämällä infuusionopeutta, keskeyttämällä infuusio ja/tai lopettamalla hoito taulukon 2 ohjeistuksen mukaisesti.

Taulukko 2. Tsolbetuksimabin annosmuutokset

Haittavaikutus	Vaikeusaste^a	Annosmuutos
Yliherkkyysoireet	Anafylaktinen reaktio, epäilty anafylaksia, aste 3 tai 4	Lopeta infuusio välittömästi ja lopeta hoito pysyvästi.
	Aste 2	Keskeytä infuusio, kunnes haittavaikutus on lievittänyt asteeseen ≤ 1 , ja jatka sitten pienemmällä infuusionopeudella ^b infuusion loppuun asti. Anna potilaalle esilääkityksenä antihistamiineja seuraavan infuusion yhteydessä, ja anna infuusio taulukossa 3 kuvatulla infuusionopeudella.
Infuusion liittyvä reaktio	Aste 3 tai 4	Lopeta infuusio välittömästi ja lopeta hoito pysyvästi.
	Aste 2	Keskeytä infuusio, kunnes haittavaikutus on lievittänyt asteeseen ≤ 1 , ja jatka sitten pienemmällä infuusionopeudella ^b infuusion loppuun asti. Anna potilaalle esilääkityksenä antihistamiineja seuraavan infuusion yhteydessä, ja anna infuusio taulukossa 3 kuvatulla infuusionopeudella.
Pahoinvointi	Aste 2 tai 3	Keskeytä infuusio, kunnes haittavaikutus on lievittänyt asteeseen ≤ 1 , ja jatka sitten pienemmällä infuusionopeudella ^b infuusion loppuun asti. Anna seuraava infuusio taulukossa 3 kuvatulla infuusionopeudella.
Oksentelu	Aste 4	Lopeta hoito pysyvästi.
	Aste 2 tai 3	Keskeytä infuusio, kunnes haittavaikutus on lievittänyt asteeseen ≤ 1 , ja jatka sitten pienemmällä infuusionopeudella ^b infuusion loppuun asti. Anna seuraava infuusio taulukossa 3 kuvatulla infuusionopeudella.

- Toksisuus luokiteltiin National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events -luokituksen version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03) mukaan, missä aste 1 on lievä, aste 2 keskivaikea, aste 3 vaikea ja aste 4 henkeä uhkaava.
- Lääkäri määrittää pienemmän infuusionopeuden kliinisellä arviolla potilaan sietokyvyn, toksisuuden vakavuuden ja potilaan aiemmin sietämän infuusionopeuden perusteella (ks. potilaan seuranta koskevat suositukset kohdasta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa ≥ 65 -vuotiailla potilaille (ks. kohta 5.2). Tsolbetuksimabihoitoa saaneista vähintään 75-vuotiaista potilaista on vain vähän tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää (kreatiniinipuhdistuma $[CrCL] \geq 60 - < 90$ ml/min) tai keskivaikeaa ($CrCL \geq 30 - < 60$ ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($CrCL \geq 15 - < 30$ ml/min) sairastaville potilaille ei ole laadittu annossuosituksia (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini $[TB] \leq$ viitealueen yläraja $[ULN]$ ja aspartaattiaminotransferaasi $[ASAT] > ULN$, tai $TB > 1-1,5 \times ULN$ ja $ASAT$ mikä tahansa) sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Keskivaikeaa ($TB > 1,5-3 \times ULN$ ja $ASAT$ mikä tahansa) tai vaikeaa ($TB > 3-10 \times ULN$ ja $ASAT$ mikä tahansa) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole laadittu annossuosituksia (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää tsolbetuksimabia pediatrisille potilaille gastrisen tai gastroesofageaalisen junktion adenokarsinooman hoitoon.

Antotapa

Tsolbetuksimabi annetaan laskimoon. Suositeltu annos annetaan vähintään 2 tuntia kestävässä laskimoinfuusiona. Lääkevalmistetta ei saa antaa nopeana laskimoinfuusiona tai bolusinjektiona.

Jos tsolbetuksimabi ja fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävä kemoterapia annetaan samana päivänä, tsolbetuksimabi on annettava ensimmäisenä.

Mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi on suositeltavaa aloittaa kukin infuusio pienemmällä antonopeudella ensimmäisten 30–60 minuutin ajan, minkä jälkeen nopeutta voidaan lisätä vähitellen siedettävyyden mukaan (ks. taulukko 3).

Jos infuusioaika ylittää suositellun säilytysajan huoneenlämmössä (≤ 25 °C 8 tuntia infuusioliuoksen valmistelun päättymisestä), infuusiopussi on hävitettävä ja uusi infuusiopussi on valmistettava infuusion jatkamista varten (suositellut säilytysajat, ks. kohta 6.3).

Taulukko 3. Kullekin tsolbetuksimabi-infuusionle suositellut infuusionopeudet

Tsolbetuksimabiannos		Infuusionopeus	
		Ensimmäiset 30-60 minuuttia	Jäljellä oleva infuusioaika ^b
Yksi latausannos (sykli 1, päivä 1) ^a	800 mg/m ²	75 mg/m ² /h	150–300 mg/m ² /h
Ylläpitoannokset	600 mg/m ² 3 viikon välein	75 mg/m ² /h	150–300 mg/m ² /h
	tai 400 mg/m ² 2 viikon välein	tai 50 mg/m ² /h	tai 100–200 mg/m ² /h

- Tsolbetuksimabihoitosyklin kesto määräytyy samanaikaisesti käytettävän kemoterapian mukaan (ks. kohta 5.1).
- Jos 30–60 minuutin kuluessa ei ilmene haittavaikutuksia, infuusionopeutta voidaan suurentaa siedettävyyden mukaan.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys on parantamiseksi on annettun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyyssreaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa tsolbetuksimabia yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian kanssa saaneilla potilailla ilmeni yliherkkyyssreaktioita, kuten anafylaktisia reaktioita ja lääkeyliherkkyyttä (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava tsolbetuksimabi-infuusion aikana ja sen jälkeen (vähintään 2 tuntia tai pidempään, jos se on kliinisesti aiheellista) sellaisten yliherkkyyssreaktioiden varalta, joiden merkit ja oireet viittaavat voimakkaasti anafylaksiaan (nokkosihottuma, toistuva yskä, hengityksen vinkuminen ja puristava tunne kurkussa/äänien muutokset).

Yliherkkyyssreaktiot on hoidettava taulukossa 2 annettujen, annosmuutoksia koskevien suositusten mukaisesti.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita on esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka saivat tsolbetuksimabia yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian kanssa (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava infuusioon liittyvien reaktioiden merkkien ja oireiden varalta, joita ovat esimerkiksi pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, syljen liikaeritys, kuume, epämiellyttävä tunne rintakehässä, vilunväristykset, selkäkipu, yskä ja hypertensio. Nämä merkit ja oireet yleensä korjaantuvat, kun infuusio keskeytetään.

Infuusioon liittyvät reaktiot on hoidettava taulukossa 2 annettujen, annosmuutoksia koskevien suositusten mukaisesti.

Pahoinvointi ja oksentelu

Kliinisissä tutkimuksissa pahoinvointi ja oksentelu olivat useimmin todettuja ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia potilailla, jotka saivat tsolbetuksimabia yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian kanssa (ks. kohta 4.8).

Pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseksi suositellaan pahoinvointilääkkeiden antamista esilääkityksenä ennen kutakin tsolbetuksimabi-infuusiota (ks. kohta 4.2).

Potilaita on seurattava infuusion aikana ja sen jälkeen, ja heille on annettava tavanomaista hoitoa, kuten pahoinvointilääkkeitä tai nesteytystä, kliinisen tarpeen mukaan.

Pahoinvointi ja oksentelu on hoidettava taulukossa 2 annettujen, annosmuutoksia koskevien suositusten mukaisesti.

Riskienhallintatoimet ennen tsolbetuksimabihoidon aloittamista

Ennen kuin tsolbetuksimabia annetaan yhdistelmähoitona fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian kanssa, hoidon määräävän lääkärin on arvioitava potilaan riskit ruoansulatuskanavan kohdistuvan toksisuuden osalta. Tsolbetuksimabi- ja/tai kemoterapia-altistuksen heikkenemisen riskin pienentämiseksi on tärkeää pyrkiä ennaltaehkäisevästi hallitsemaan pahoinvointia ja oksentelua.

Pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseksi suositellaan pahoinvointilääkkeiden antamista esilääkityksenä ennen kutakin tsolbetuksimabi-infuusiota. On tärkeää seurata potilaita tarkasti infuusion aikana ja hallita ruoansulatuskanavaan kohdistuvaa toksisuutta keskeyttämällä infuusio ja/tai pienentämällä infuusionopeutta vakavien haittavaikutusten ja varhaisten hoidon lopettamisten riskin minimoimiseksi. Infuusion aikana ja sen jälkeen potilaita on seurattava ja hoidettava antaen tavanomaista hoitoa, mukaan lukien antiemeettiset lääkkeet tai nesteen korvaaminen kliinisen tarpeen mukaan.

Kliinisistä tutkimuksista pois suljetut potilaat

Potilaat suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista, jos heillä oli täydellinen tai osittainen mahalaukun ulosvirtauskanavan oireyhtymä, positiivinen ihmisen immuunikatovirustesti (HIV-testi) tai tiedossa oleva aktiivinen B- tai C-hepatiitti, merkittävä sydän- ja verisuonitauti (esim. luokan III tai IV kongestiivinen sydämen vajaatoiminta New York Heart Association -luokituksen mukaan, aiempia merkittäviä kammioperäisiä rytmihäiriöitä, QTc-aika > 450 ms miehillä ja > 470 ms naisilla) tai aiempia keskushermoston metastaaseja.

Tietoa apuaineista

Tämä lääke sisältää 1,05 mg polysorbaatti 80:tä yhdessä 100 mg:n injektioapullossa ja 3,15 mg polysorbaatti 80:tä yhdessä 300 mg:n injektioapullossa. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tämä lääke ei sisällä natriumia, mutta tsolbetuksimabin laimentamiseen ennen antoa käytetään natriumkloridi-infuusioliuosta, jonka pitoisuus on 9 mg/ml (0,9-prosenttista), mikä tulee ottaa huomioon potilaan päivittäisessä natriumin saannissa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tsolbetuksimabista ei ole tehty virallisia farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Koska tsolbetuksimabi puhdistuu verenkierrosta katabolisesti, sillä ei odoteta olevan metabolisia yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään varmuuden vuoksi tehokasta ehkäisyä raskauden ehkäisemiseksi hoidon aikana.

Raskaus

Tsolbetuksimabin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä lisääntymis- ja kehitystutkimuksissa, joissa tsolbetuksimabia annettiin tiineille hiirille laskimoon organogeneesin aikana, ei todettu haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Tsolbetuksimabia saa antaa raskaana oleville naisille vain, jos hoidon hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat.

Imetys

Tietoa ei ole saatavilla tsolbetuksimabin erittymisestä äidinmaitoon ihmisillä, vaikutuksista imetettävään vauvaan eikä vaikutuksista maidontuotantoon. Koska vasta-aineiden tiedetään voivan erittyä äidinmaitoon ihmisillä, ja koska imetettävään vauvaan kohdistuvat haittavaikutukset saattavat olla vakavia, imetystä ei suositella tsolbetuksimabihoidon aikana.

Hedelmällisyys

Tsolbetuksimabin vaikutusta hedelmällisyyteen arvioivia tutkimuksia ei ole tehty. Näin ollen tsolbetuksimabin vaikutusta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tsolbetuksimabilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä tsolbetuksimabihoidon yhteydessä todettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (77,2 %), oksentelu (66,9 %), vähentynyt ruokahalu (42 %), neutropenia (30,7 %), pienentynyt neutrofiilimäärä (28,4 %), painonlasku (21,9 %), kuume (17,4 %), hypoalbuminemia (17,1 %), perifeerinen edeema (13,9 %), hypertensio (9 %), dyspepsia (7,8 %), vilunväristykset (5,2 %), syljen liikaeritys (3,8 %), infuusioon liittyvä reaktio (3,2 %) ja lääkeyliherkkyys (1,6 %).

Vakavia haittavaikutuksia esiintyi 45 %:lla tsolbetuksimabihoitoa saaneista potilaista. Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat oksentelu (6,8 %) pahoinvointi (4,9 %) ja vähentynyt ruokahalu (1,9 %).

20 % potilaista lopetti tsolbetuksimabihoidon pysyvästi haittavaikutusten vuoksi; yleisimpiä lääkkeenannon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat oksentelu (3,8 %) ja pahoinvointi (3,3 %).

Tsolbetuksimabin annon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 60,9 %:lla potilaista; yleisimpiä lääkkeenannon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat oksentelu (26,6 %), pahoinvointi (25,5 %), neutropenia (9,8 %), pienentynyt neutrofiilimäärä (5,9 %), hypertensio (3,2 %), vilunväristykset (2,2 %), infuusioon liittyvä reaktio (1,6 %), vähentynyt ruokahalu (1,6 %) ja dyspepsia (1,1 %).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutusten yleisyydet perustuvat kahteen vaiheeseen 2 tutkimukseen ja kahteen vaiheeseen 3 tutkimukseen 631 potilaalla, jotka saivat vähintään yhden latausannoksen 800 mg/m² tsolbetuksimabia ja sen jälkeen ylläpitoannoksia 600 mg/m² 3 viikon välein yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian kanssa. Tsolbetuksimabialtistuksen mediaanikesto oli 174 vuorokautta (vaihteluväli: 1–1 791 vuorokautta).

Kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset on lueteltu tässä kohdassa yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4. Haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos	Neutropenia	Hyvin yleinen
	Pienentynyt neutrofiilimäärä	
Immuunijärjestelmä	Lääkeyliherkkyys	Yleinen
	Anafylaktinen reaktio	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoalbuminemia	Hyvin yleinen
	Vähentynyt ruokahalu	
Verisuonisto	Hypertensio	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu	Hyvin yleinen
	Pahoinvointi	
	Dyspepsia	Yleinen
	Syljen liikaeritys	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Hyvin yleinen
	Perifeerinen edeema	
	Vilunväristykset	Yleinen
Tutkimukset	Painonlasku	Hyvin yleinen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioon liittyvä reaktio	Yleinen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Yliherkkyysreaktiot

Integroidussa turvallisuusanalyysissä kaikenasteisia anafylaktisia reaktioita ja lääkeyliherkkyttä esiintyi tsolbetuksimabia yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian kanssa saaneilla potilailla yleisyydellä 0,5 % ja vastaavasti 1,6 %.

Vaikeita (asteen 3) anafylaktisia reaktioita esiintyi 0,5 %:lla ja vaikeaa lääkeyliherkkyttä 0,2 %:lla potilaista, jotka saivat tsolbetuksimabia yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian kanssa.

Anafylaktinen reaktio johti tsolbetuksimabihoidon pysyvään lopettamiseen 0,3 %:lla potilaista. Lääkeyliherkkyys johti tsolbetuksimabin annon keskeyttämiseen 0,3 %:lla potilaista. Tsolbetuksimabin tai fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian infuusionopeutta pienennettiin 0,2 %:lla potilaista lääkeyliherkkyden takia.

Infuusioon liittyvä reaktio

Integroidussa turvallisuusanalyysissä kaikenasteisia infuusioon liittyviä reaktioita esiintyi 3,2 %:lla potilaista, jotka saivat tsolbetuksimabia yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian kanssa.

Vaikeita (asteen 3) infuusioon liittyviä reaktioita esiintyi 0,5 %:lla potilaista, jotka saivat tsolbetuksimabia yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian kanssa.

Infuusioon liittyvä reaktio johti tsolbetuksimabihoidon pysyvään lopettamiseen 0,5 %:lla potilaista ja lääkkeenannon keskeyttämiseen 1,6 %:lla potilaista. Tsolbetuksimabin tai fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian infuusionopeutta pienennettiin 0,3 %:lla potilaista infuusioon liittyvän reaktion takia.

Pahoinvointi ja oksentelu

Integroidussa turvallisuusanalyysissä kaikenasteista pahoinvointia esiintyi 77,2 %:lla ja kaikenasteista oksentelua 66,9 %:lla potilaista, jotka saivat tsolbetuksimabia yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian kanssa. Pahoinvointia ja oksentelua esiintyi useammin ensimmäisen hoitosyklin aikana ja harvemmin myöhempien hoitosykliden aikana. Mediaaniaika sekä pahoinvoinnin että oksentelun alkamiseen oli 1 vuorokausi potilailla, jotka saivat tsolbetuksimabia yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian kanssa. Pahoinvoinnin mediaanikesto oli 3 vuorokautta ja oksentelun mediaanikesto 1 vuorokausi potilailla, jotka saivat tsolbetuksimabia yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian kanssa.

Vaikeaa (asteen 3) pahoinvointia esiintyi 11,6 %:lla ja vaikeaa oksentelua 13,6 %:lla potilaista, jotka saivat tsolbetuksimabia yhdessä fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian kanssa.

Pahoinvointi johti tsolbetuksimabihoidon pysyvään lopettamiseen 3,3 %:lla potilaista ja lääkkeenannon keskeyttämiseen 25,5 %:lla potilaista. Oksentelu johti tsolbetuksimabihoidon pysyvään lopettamiseen 3,8 %:lla potilaista ja lääkkeenannon keskeyttämiseen 26,6 %:lla potilaista. Tsolbetuksimabin tai fluoropyrimidiiniä ja platinaa sisältävän kemoterapian infuusionopeutta pienennettiin 9,7 %:lla potilaista pahoinvoinnin takia ja 7,8 %:lla potilaista oksentelun takia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilaan vointia on seurattava tiiviisti haittavaikutusten varalta, ja tukihoitoa on annettava tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset aineet, muut monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, ATC-koodi: L01FX31

Vaikutusmekanismi

Tsolbetuksimabi on kimeerinen (hiiren/ihmisen IgG1) monoklonaalinen vasta-aine, jonka vaikutus kohdistuu tiiviin liitoksen molekyylisiin CLDN18.2. Ei-kliiniset tiedot viittaavat siihen, että tsolbetuksimabi sitoutuu selektiivisesti solulinjoihin, jotka on transfektoitu CLDN18.2:lla tai jotka ilmentävät endogeenisesti CLDN18.2:ta. Tsolbetuksimabi näivettää CLDN18.2-positiiviset solut vasta-aineesta riippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden (ADCC) ja komplementista riippuvaisen sytotoksisuuden (CDC) kautta. Sytotoksisten lääkevalmisteiden osoitettiin lisäävän CLDN18.2:n ilmentymistä ihmisen syöpäsoluissa ja parantavan tsolbetuksimabin indusoimaa ADCC- ja CDC-aktiivisuutta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tehoa ja turvallisuutta koskevien altistus-vasteanalyysien perusteella tsolbetuksimabiannosten 800/400 mg/m² 2 viikon välein ja 800/600 mg/m² 3 viikon välein tehossa ja turvallisuudessa ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä eroja potilailla, joilla on paikallisesti edennyt, leikkauskelvoton tai metastaattinen HER2-negatiivinen gastrinen tai gastroesofageaalisen junctionin adenokarsinoma ja joiden kasvaimet ovat CLDN18.2-positiivisia.

Immunogeenisuus

Kahdesta vaiheen 3 tutkimuksesta saatujen tietojen yhdistetyn analyysin perusteella immunogeenisuuden yleinen ilmaantuvuus oli 4,4 % (21 potilasta sai positiivisen tuloksen lääkevasta-ainetestistä [ADA] yhteensä 479 potilaasta, joille annettiin 800/600 mg/m² tsolbetuksimabia 3 viikon välein yhdessä mFOLFOX6/CAPOX-hoidon kanssa). Koska lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus oli niin pieni, näiden vasta-aineiden vaikutusta tsolbetuksimabin farmakokinetiikkaan, turvallisuuteen ja/tai tehoon ei tunneta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Gastrinen tai gastroesofageaalisen junktion adenokarsinooma

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

Tsolbetuksimabin ja kemoterapian yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksissa, joihin otetuilla 1 072 potilaalla oli paikallisesti edennyt, leikkauskelvoton tai metastaattinen gastrinen tai gastroesofageaalisen junktion adenokarsinooma ja joiden kasvaimet olivat CLDN18.2-positiivisia ja HER2-negatiivisia. CLDN18.2-positiivisuus (määritelmän mukaan ≥ 75 %:ssa kasvainsoluista oli nähtävissä kohtalainen tai voimakas membranootinen CLDN18:n värjäys) määritettiin immunohistokemiallisesti mahalaukun tai gastroesofageaalisen junktion kasvainkudosnäytteestä kaikilta potilailta, ja VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx -määritys tehtiin keskuslaboratoriossa.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko tsolbetuksimabia yhdessä kemoterapian kanssa (n = 283 SPOTLIGHT-tutkimuksessa, n = 254 GLOW-tutkimuksessa) tai lumelääkettä yhdessä kemoterapian kanssa (n = 282 SPOTLIGHT-tutkimuksessa, n = 253 GLOW-tutkimuksessa). Tsolbetuksimabi annettiin laskimoon seuraavasti: latausannos 800 mg/m² (syklin 1 päivänä 1) ja sen jälkeen ylläpitoannoksena 600 mg/m² 3 viikon välein yhdessä joko mFOLFOX6-hoidon (oksaliplatiini, foliinihappo ja fluorourasiili) tai CAPOX-hoidon (oksaliplatiini ja kapesitabiini) kanssa.

SPOTLIGHT-tutkimukseen osallistuneille potilaille annettiin 1–12 mFOLFOX6-hoitokertaa (85 mg/m² oksaliplatiinia, 400 mg/m² foliinihappoa (leukovoriinia tai paikallista vastinetta), 400 mg/m² fluorourasiilia boluksena ja 2 400 mg/m² fluorourasiilia jatkuvana infuusiona) 42 vuorokauden pituisen syklin päivinä 1, 15 ja 29. Kahdentoista hoitokerran jälkeen potilaat saivat jatkaa hoitoa tsolbetuksimabilla, 5-fluorourasiililla ja foliinihapolla (leukovoriinilla tai paikallisella vastineella) tutkijan harkinnan mukaan taudin etenemiseen tai ei-hyväksyttävään toksisuuteen asti.

GLOW-tutkimukseen osallistuneille potilaille annettiin 1–8 CAPOX-hoitokertaa 21 vuorokauden pituisen syklin päivänä 1 (130 mg/m² oksaliplatiinia) ja päivinä 1–14 (1 000 mg/m² kapesitabiinia). Kahdeksan oksaliplatiinihoitokerran jälkeen potilaat saivat jatkaa hoitoa tsolbetuksimabilla ja kapesitabiinilla tutkijan harkinnan mukaan taudin etenemiseen tai ei-hyväksyttävään toksisuuteen asti.

Lähtötilanteen ominaisuudet olivat tutkimuksissa yleisesti ottaen samankaltaiset lukuun ottamatta aasialaisten potilaiden osuutta muihin kuin aasialaisiin potilaisiin verrattuna.

SPOTLIGHT-tutkimuksessa mediaani-ikä oli 61 vuotta (vaihteluväli: 20–86), 62 % tutkittavista oli miehiä, 53 % oli kaukaasialaisia, 38 % oli aasialaisia; 31 % oli kotoisin Aasiasta ja 69 % muualta kuin Aasiasta. Potilaiden Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -suorituskyky oli lähtötilanteessa 0 (43 %) tai 1 (57 %). Potilaiden kehon pinta-ala oli keskimäärin 1,7 m² (vaihteluväli: 1,1–2,5). Mediaaniaika diagnoosin saamisesta oli 56 vuorokautta (vaihteluväli: 2–5 366), 36 % kasvaimista oli diffuusio tyyppejä, 24 % oli suoliston kasvaimia, 76 %:lla potilaista oli gastrinen adenokarsinooma, 24 %:lla oli gastroesofageaalisen junktion adenokarsinooma, 16 %:lla oli paikallisesti edennyt tauti ja 84 %:lla oli metastaattinen tauti.

GLOW-tutkimuksessa mediaani-ikä oli 60 vuotta (vaihteluväli: 21–83), 62 % tutkittavista oli miehiä, 37 % oli kaukaasialaisia, 63 % oli aasialaisia; 62 % oli kotoisin Aasiasta ja 38 % muualta kuin Aasiasta. Potilaiden ECOG-suorituskyky oli lähtötilanteessa 0 (43 %) tai 1 (57 %). Potilaiden kehon pinta-ala oli keskimäärin 1,7 m² (vaihteluväli: 1,1–2,3). Mediaaniaika diagnoosin saamisesta oli 44 vuorokautta (vaihteluväli: 2–6 010), 37 % kasvaimista oli diffuusia tyyppiä, 15 % oli suoliston kasvaimia, 84 %:lla potilaista oli gastrinen adenokarsinooma, 16 %:lla oli gastroesofageaalisen junktion adenokarsinooma, 12 %:lla oli paikallisesti edennyt tauti ja 88 %:lla oli metastaattinen tauti.

Ensisijainen tehotulos oli taudin etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS), jonka riippumaton arviointilautakunta arvioi RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti. Tärkein toissijainen tehotulos oli kokonaiselinaika (overall survival, OS). Muita toissijaisia tehotuloksia olivat objektiivinen vasteosasto (objective response rate, ORR) ja vasteen kesto (duration of response, DOR), jotka riippumaton arviointilautakunta arvioi RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti.

Ensisijaisessa analyysissä (lopullinen PFS-analyysi ja OS-välianalyysi) SPOTLIGHT-tutkimuksessa tsolbetuksimabin ja mFOLFOX6-hoidon yhdistelmää saaneilla potilailla todettiin tilastollisesti merkitsevää hyötyä PFS:n suhteen (riippumattoman arviointilautakunnan arvioimana) ja OS:n suhteen verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä ja mFOLFOX6-hoidon yhdistelmää. PFS:n riskisuhde oli 0,751 (95 %:n luottamusväli: 0,598; 0,942; 1-puolinen P = 0,0066) ja OS:n riskisuhde oli 0,750 (95 %:n luottamusväli: 0,601; 0,936; 1-puolinen P = 0,0053).

Päivitetty PFS-analyysi ja lopullinen OS-analyysi SPOTLIGHT-tutkimuksesta on esitetty taulukossa 5 ja Kaplan-Meierin käyrät kuvissa 1-2.

Ensisijaisessa analyysissä (lopullinen PFS-analyysi ja OS-välianalyysi) GLOW-tutkimuksessa tsolbetuksimabin ja CAPOX-hoidon yhdistelmää saaneilla potilailla todettiin tilastollisesti merkitsevää hyötyä PFS:n suhteen (riippumattoman arviointilautakunnan arvioimana) ja OS:n suhteen verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä ja CAPOX-hoidon yhdistelmää. PFS:n riskisuhde oli 0,687 (95 %:n luottamusväli: 0,544; 0,866; 1-puolinen P = 0,0007) ja OS:n riskisuhde oli 0,771 (95 %:n luottamusväli: 0,615; 0,965; 1-puolinen P = 0,0118).

Päivitetty PFS-analyysi ja lopullinen OS-analyysi GLOW-tutkimuksesta on esitetty taulukossa 5 ja Kaplan-Meierin käyrät kuvissa 3–4.

Taulukko 5. SPOTLIGHT- ja GLOW-tutkimusten tehotulokset

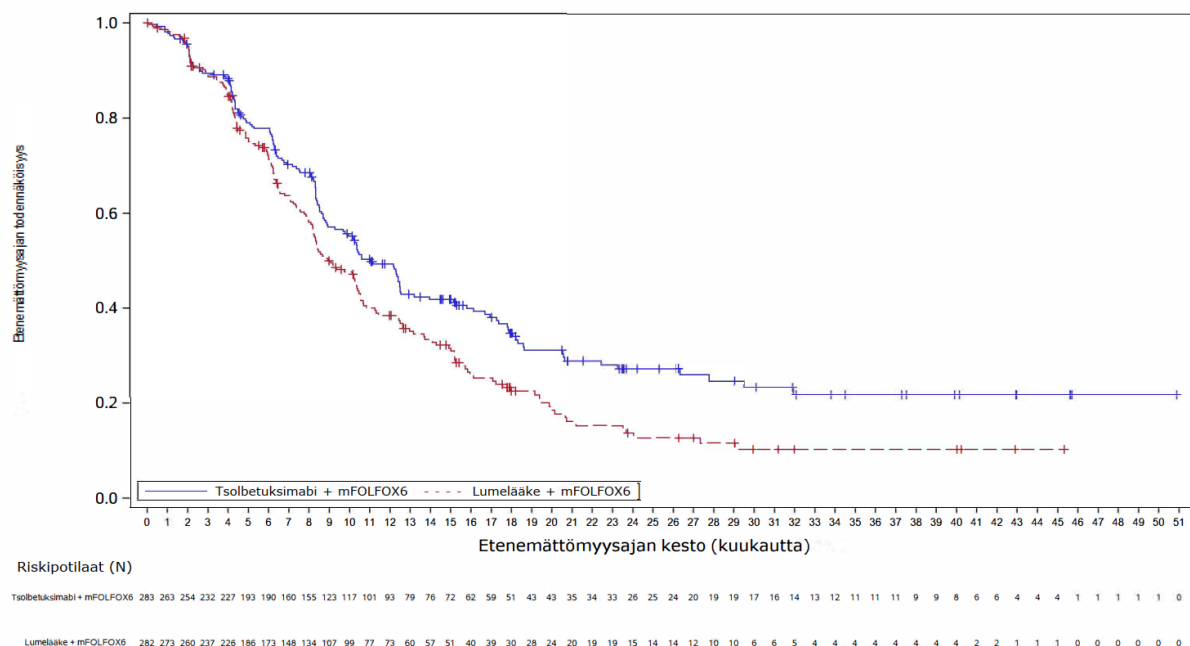
	SPOTLIGHT ^a		GLOW ^b	
	Tsolbetuksimabi ja mFOLFOX6 n = 283	Lumelääke ja mFOLFOX6 n = 282	Tsolbetuksimabi ja CAPOX n = 254	Lumelääke ja CAPOX n = 253
Päätetapahtuma				
Taudin etenemättömyysaika				
Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtumia	159 (56,2)	187 (66,3)	153 (60,2)	182 (71,9)
Mediaani kuukausina (95 %-n luottamusväli) ^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)
Riskisuhde (95 %-n luottamusväli) ^{d,e}	0,734 (0,591; 0,910)		0,689 (0,552; 0,860)	
Kokonaiselinaika				
Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtumia	197 (69,6)	217 (77,0)	180 (70,9)	207 (81,8)
Mediaani kuukausina (95 %-n luottamusväli) ^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)

	SPOTLIGHT ^a		GLOW ^b	
	Tsolbetuksimabi ja mFOLFOX6 n = 283	Lumelääke ja mFOLFOX6 n = 282	Tsolbetuksimabi ja CAPOX n = 254	Lumelääke ja CAPOX n = 253
Päätetapahtuma				
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ^{d,e}	0,784 (0,644; 0,954)		0,763 (0,622; 0,936)	
Objektiivinen vasteprosentti (ORR), Vasteen kesto (DOR)				
ORR (%) (95 %:n luottamusväli)	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 mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli)	9,0 (7,5; 10,4)	8,1 (6,5; 11,4)	6,3 (5,4; 8,3)	6,1 (4,4; 6,3)

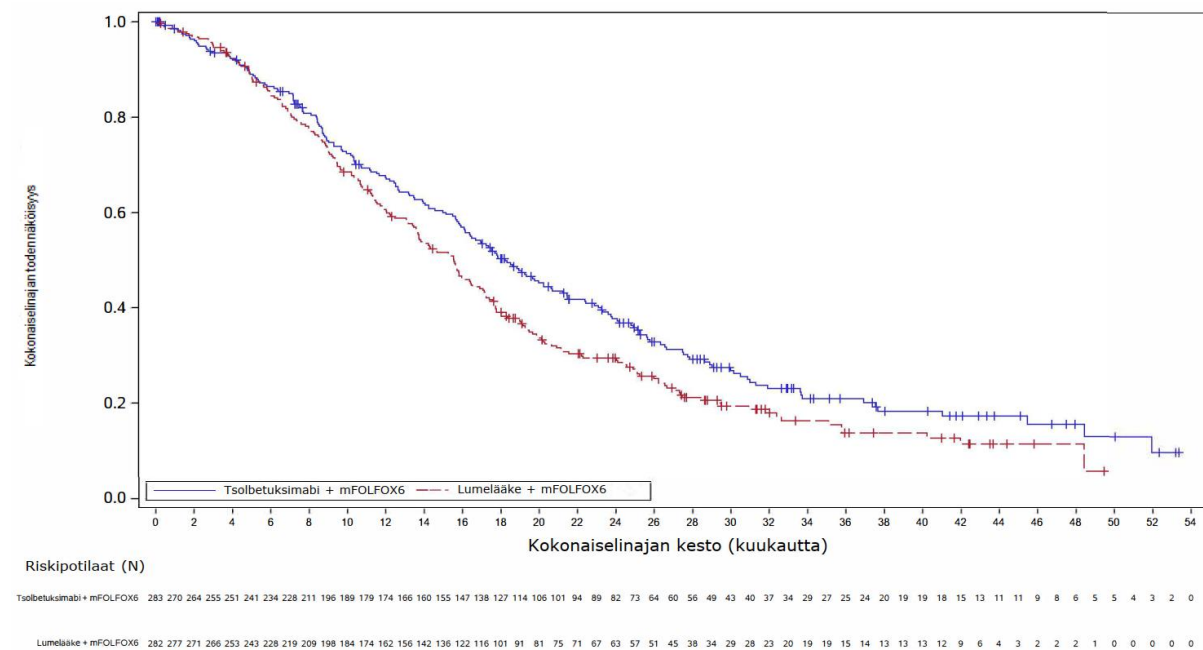
- a. Tiedonkeruun katkaisupiste SPOTLIGHT-tutkimuksessa: 8.9.2023, tsolbetuksimabin ja mFOLFOX6-tutkimushaaran yhdistelmän seuranta-ajan mediaani 18 kuukautta.
- b. Tiedonkeruun katkaisupiste GLOW-tutkimuksessa: 12.1.2024, tsolbetuksimabin ja CAPOX-tutkimushaaran yhdistelmän seuranta-ajan mediaani 20,6 kuukautta.
- c. Perustuu Kaplan-Meierin menetelmän mukaiseen arviointiin.
- d. Ositustekijöitä olivat alue, metastaasikohtien lukumäärä ja aiempi gastrektomia interaktiivisesta vasteteknologiasta sekä tutkimuksen tunniste (SPOTLIGHT/GLOW).
- e. Perustuu Coxin suhteellisen riskin malliin, jossa selittäviä muuttujia olivat hoito, alue, niiden elinten lukumäärä, joissa oli metastaasikohtia, aiempi gastrektomia sekä tutkimuksen tunniste (SPOTLIGHT/GLOW).
- f. Perustuu riippumattoman arviointilautakunnan arvioon ja vahvistamattomiin vastauksiin.

SPOTLIGHT- ja GLOW-tutkimuksista yhdistetyn tehoanalyysin (lopullinen OS-analyysi ja päivitetty PFS-analyysi) tulosten mukaan PFS-mediaani (riippumattoman arviointilautakunnan arvioimana) oli tsolbetuksimabin ja mFOLFOX6/CAPOX-hoidon yhdistelmällä 9,2 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 8,4; 10,4) ja lumelääkkeen ja mFOLFOX6/CAPOX-hoidon yhdistelmällä 8,2 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 7,6; 8,4) [riskisuhde 0,712, 95 %:n luottamusväli: 0,610; 0,831], ja OS-mediaani oli tsolbetuksimabin ja mFOLFOX6/CAPOX-hoidon yhdistelmällä 16,4 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 15,0; 17,9) ja lumelääkkeen ja mFOLFOX6/CAPOX-hoidon yhdistelmällä 13,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 12,3; 15,3) [riskisuhde 0,774, 95 %:n luottamusväli: 0,672; 0,892].

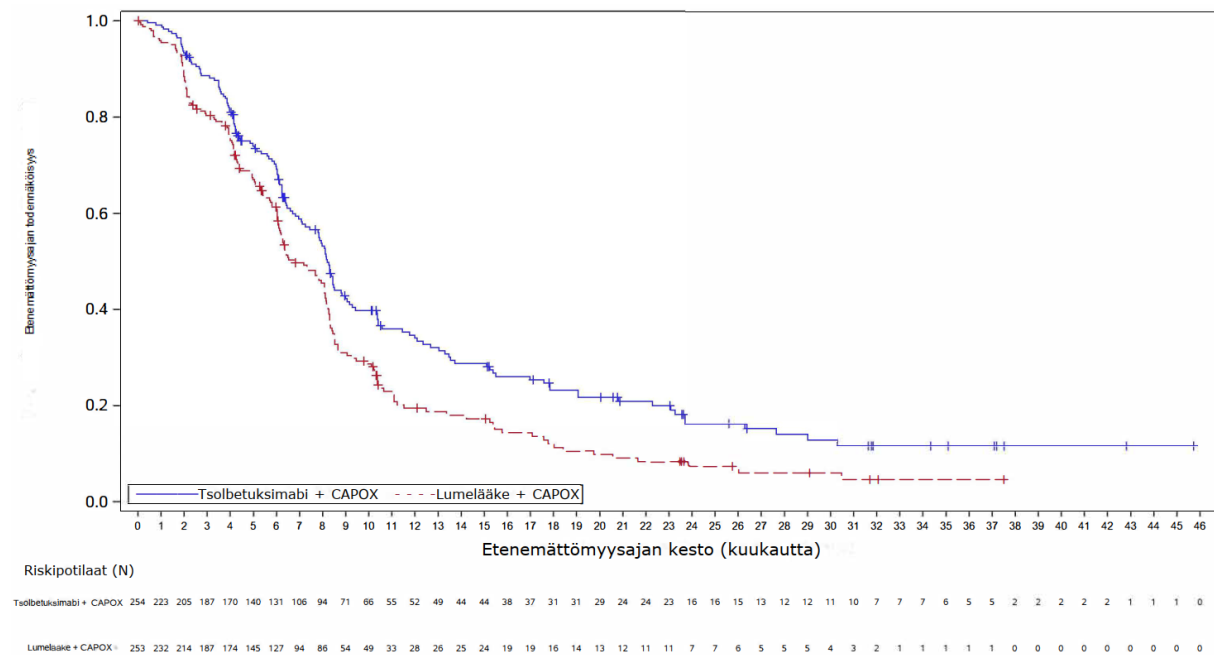
Kuva 1. Kaplan-Meierin käyrä taudin etenemättömyysajalle, SPOTLIGHT



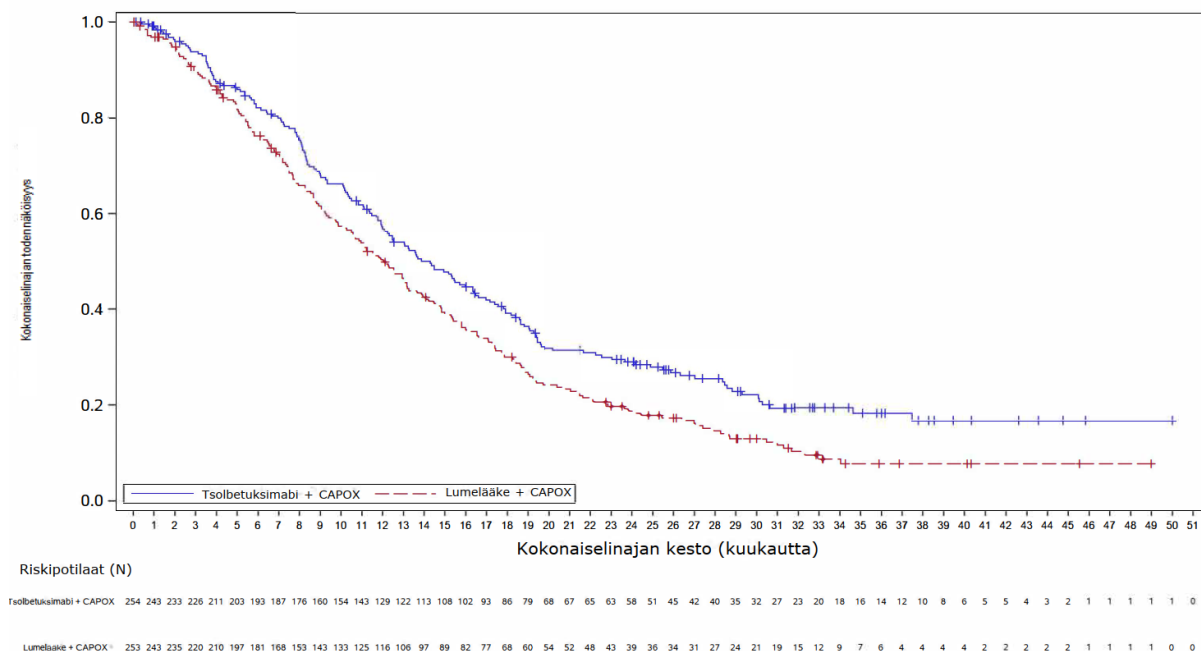
Kuva 2. Kaplan-Meierin käyrä kokonaiselinajalle, SPOTLIGHT



Kuva 3. Kaplan-Meierin käyrä taudin etenemättömyysajalle, GLOW



Kuva 4. Kaplan-Meierin käyrä kokonaiselinajalle, GLOW



SPOTLIGHT- ja GLOW-tutkimusten tehoa koskevat eksploraatiiviset alaryhmäanalyysit osoittivat, että kaukaasialaisten ja aasialaisten potilaiden PFS- ja OS-arvoissa oli eroja.

SPOTLIGHTin osalta kaukaasialaisilla potilailla tämä johti siihen, että (riippumattoman arviointilautakunnan mukaan arvioituna) tsolbetuksimabin ja mFOLFOX6:n yhdistelmällä saavutetun PFS:n riskisuhde oli 0,872 [95 %:n luottamusväli: 0,653; 1,164] ja OS:n riskisuhde oli 0,940 [95 %:n luottamusväli: 0,718; 1,231] verrattuna lumelääkkeen ja mFOLFOX6:n yhdistelmään. Aasialaisilla potilailla tämä johti siihen, että (riippumattoman arviointilautakunnan mukaan arvioituna) tsolbetuksimabilla yhdessä mFOLFOX6:n kanssa saavutetun PFS:n riskisuhde oli 0,526 [95 %:n luottamusväli: 0,354; 0,781] ja OS:n riskisuhde oli 0,636 [95 %:n luottamusväli: 0,450; 0,899] verrattuna lumelääkkeen ja mFOLFOX6:n yhdistelmään. GLOW-tutkimuksen osalta kaukaasialaisilla potilailla tämä johti siihen, että (riippumattoman arviointilautakunnan mukaan arvioituna) tsolbetuksimabilla yhdessä CAPOX-hoidon kanssa saavutetun PFS:n riskisuhde oli 0,891 [95 %:n luottamusväli: 0,622; 1,276] ja OS:n riskisuhde oli 0,805 [95 %:n luottamusväli: 0,579; 1,120] verrattuna lumelääkkeeseen CAPOX-hoidon kanssa. Aasialaisilla potilailla tämä johti siihen, että (riippumattoman arviointilautakunnan arvion mukaan) tsolbetuksimabilla yhdessä CAPOX-hoidon kanssa saavutetun PFS:n riskisuhde oli 0,616 [95 %:n luottamusväli: 0,467; 0,813] ja OS:n riskisuhde 0,710 [95 %:n luottamusväli: 0,549; 0,917] verrattuna lumelääkkeellä CAPOX-hoidon kanssa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tsolbetuksimabin käytöstä gastrisen tai gastroesofageaalisen junktion adenokarsinooman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annon jälkeen tsolbetuksimabin farmakokinetiikka oli suhteessa annokseen annosalueella $33 \text{ mg/m}^2 - 1\,000 \text{ mg/m}^2$. Kun valmistetta annettiin annoksena $800/600 \text{ mg/m}^2$ 3 viikon välein, vakaa tila saavutettiin populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 24 viikossa, ja keskimääräinen (keskihajonta) C_{max} oli 453 (82) $\mu\text{g/ml}$ ja keskimääräinen AUC_{tau} oli 4 125 (1 169) $\text{vrk} \cdot \mu\text{g/ml}$. Kun valmistetta annetaan annoksena $800/400 \text{ mg/m}^2$ 2 viikon välein, vakaa tila odotetaan saavutettavan

populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 22 viikossa, ja keskimääräinen (keskihajonta) $C_{\max}$ on 359 (68) µg/ml ja keskimääräinen AUC_{tau} on 2 758 (779) vrk•µg/ml.

Jakautuminen

Tsolbetuksimabin arvioitu keskimääräinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa oli 5,5 l.

Biotransformaatio

Tsolbetuksimabin odotetaan kataboloituvan pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi.

Eliminaatio

Tsolbetuksimabin puhdistuma (CL) pieneni ajan myötä. Suurin lasku lähtötilanteen arvoista oli 57,6 %, ja tällöin populaation keskimääräinen vakaan tilan puhdistuma (CL_{ss}) oli 0,0117 l/h.

Tsolbetuksimabin puoliintumisaika oli 7,6–15,2 vuorokautta hoidon aikana.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan iällä [vaihteluväli: 22–83 vuotta; 32,2 % (230/714) oli > 65-vuotiaita, 5,0 % (36/714) oli > 75-vuotiaita] ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta tsolbetuksimabin farmakokinetiikkaan.

Rotu ja sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan tsolbetuksimabin farmakokinetiikassa ei todettu mitään kliinisesti merkitseviä, sukupuoleen [62,3 % miehiä, 37,7 % naisia] tai rotuun [50,1 % kaukaasialaisia, 42,2 % aasialaisia, 4,2 %:lta tiedot puuttuivat, 2,7 % muita ja 0,8 % tummaihoisia] perustuvia eroja.

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa hyödynnettiin gastrista tai gastroesofageaalisen junktion adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja, tsolbetuksimabin farmakokinetiikassa ei todettu mitään kliinisesti merkitseviä eroja potilailla, jotka sairastivat lievää ($CrCL \geq 60 - < 90$ ml/min; $n = 298$) tai keskivaikeaa ($CrCL \geq 30 - < 60$ ml/min; $n = 109$) munuaisten vajaatoimintaa ($CrCL$ arvioitiin Cockcroft-Gaultin kaavalla). Tsolbetuksimabia on arvioitu vain pienellä määrällä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($CrCL \geq 15 - < 30$ ml/min; $n = 1$) sairastavia potilaita. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta tsolbetuksimabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa hyödynnettiin gastrista tai gastroesofageaalisen junktion adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja, tsolbetuksimabin farmakokinetiikassa ei todettu mitään kliinisesti merkitseviä eroja potilailla, jotka sairastivat TB- ja ASAT-arvojen perusteella mitattua lievää maksan vajaatoimintaa ($TB \leq ULN$ ja $ASAT > ULN$, tai $TB > 1-1,5 \times ULN$ ja $ASAT$ mikä tahansa; $n = 108$). Tsolbetuksimabia on arvioitu vain pienellä määrällä keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa ($TB > 1,5-3 \times ULN$ ja $ASAT$ mikä tahansa; $n = 4$) sairastavia potilaita, eikä sitä ole arvioitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa ($TB > 3-10 \times ULN$ ja $ASAT$ mikä tahansa) sairastavilla potilailla. Keskivaikean tai vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta tsolbetuksimabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuutta tai mutageenisuutta ei ole arvioitu eläimillä tehdyissä tutkimuksissa.

Toksisuutta tai muita tsolbetuksimabiin liittyviä, sydämeen ja verisuonistoon, hengityselimiin tai keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia ei todettu hiirillä, joille annettiin tsolbetuksimabia 13 viikon ajan systeemisinä altistuksina, jotka olivat enintään 7,0-kertaisia verrattuna ihmisen altistukseen suositellulla annoksella 600 mg/m² (AUC-arvon perusteella), eikä makakeilla, joille annettiin tsolbetuksimabia 4 viikon ajan systeemisinä altistuksina, jotka olivat enintään 6,1-kertaisia verrattuna ihmisen altistukseen suositellulla annoksella 600 mg/m² (AUC-arvon perusteella).

Tsolbetuksimabi läpäisi istukan alkion- ja sikiönkehitystä selvittäneessä toksisuustutkimuksessa, jossa tsolbetuksimabia annettiin tiineille hiirille organogeneesin aikana systeemisinä annoksina, jotka olivat enintään noin 6,2-kertaisia verrattuna ihmisen altistukseen suositellulla annoksella 600 mg/m² (AUC-arvon perusteella). Tämän seurauksena tsolbetuksimabin pitoisuus sikiön seerumissa tiineyspäivänä 18 oli suurempi kuin pitoisuus emon seerumissa tiineyspäivänä 16. Tsolbetuksimabi ei aiheuttanut sikiöille mitään ulkoisia tai sisäelinten poikkeavuuksia (epämuodostumia tai variaatioita).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Arginiini
Fosforihappo (E338)
Sakkaroosi
Polysorbaatti 80 (E433)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

4 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos injektiopullossa

Käyttökuntoon saatettuja injektiopulloja voidaan säilyttää huoneenlämmössä ($\leq 25\text{ °C}$) enintään 6 tunnin ajan. Ne eivät saa jäätyä eivätkä altistua suoralle auringonvalolle. Käyttökuntoon saatettua liuosta sisältävät käyttämättömät injektiopullot on hävitettävä suositellun säilytysajan umpeuduttua.

Laimennettu liuos infuusiopussissa

Mikrobiologiselta kannalta infuusiopussissa oleva laimennettu liuos on annettava välittömästi. Jos sitä ei anneta välittömästi, käyttövalmista infuusiopussia voidaan säilyttää:

- kylmässä ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) enintään 24 tunnin ajan infuusiopussin valmistelun päättymisestä, mukaan lukien infuusioon kuluva aika. Ei saa jäätyä.
- huoneenlämmössä ($\leq 25\text{ °C}$) enintään 8 tunnin ajan siitä, kun käyttövalmis infuusiopussi otetaan jääkaapista, mukaan lukien infuusioon kuluva aika.

Ei saa altistua suoralle auringonvalolle. Käyttämättömät, valmistellut infuusiopussit on hävitettävä suositellun säilytysajan umpeuduttua.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Vyloy 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, injektiopullo

Tyypin I lasista valmistettu 20 ml:n injektiopullo, jossa tulppaa lukitseva sisennös, harmaa bromobutyylikumitulppa ja eteenitetrafluorieteenikalvo sekä alumiinisineti ja vihreä korkki.

Vyloy 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, injektiopullo

Tyypin I lasista valmistettu 50 ml:n injektiopullo, jossa tulppaa lukitseva sisennös, harmaa bromobutyylikumitulppa ja eteenitetrafluorieteenikalvo sekä alumiinisineti ja violetti korkki.

Pakkauskoot 100 mg: yksi kotelo sisältää 1 injektiopullon tai 3 injektiopulloa.

Pakkauskoko 300 mg: yksi kotelo sisältää 1 injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistelu- ja anto-ohjeet

Käyttökuntoon saattaminen kerta-annosinjektiopullossa

- Syöpälääkkeiden asianmukaista käsittelyä ja hävittämistä koskevia toimenpiteitä on noudatettava.
- Käytä asianmukaista aseptista tekniikkaa liuosten käyttökuntoon saattamiseen ja valmisteluun.
- Laske potilaan kehon pinta-alaan perustuva suositeltu annos ja määritä tarvittavien injektiopullojen lukumäärä.
- Saata jokainen injektiopullo käyttökuntoon seuraavasti. Mikäli mahdollista, suuntaa injektioneiteisiin käytettävä vesi injektiopullon seinämään eikä suoraan kylmäkuivattuun jauheeseen:
 - a. 100 mg:n injektiopullo: lisää hitaasti 5 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä, jolloin tsolbetuksimabin vahvuudeksi saadaan 20 mg/ml.
 - b. 300 mg:n injektiopullo: lisää hitaasti 15 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä, jolloin tsolbetuksimabin vahvuudeksi saadaan 20 mg/ml.
- Pyörittele kutakin injektiopulloa hitaasti, kunnes sisältö on liuennut kokonaan. Anna käyttökuntoon saatetun/saatettujen injektiopullon/injektiopullojen asettua. Tarkkaile liuosta silmämääräisesti, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet. Älä ravista injektiopulloa.
- Tarkista liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitäisi olla kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai vaaleankeltaista, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Jos injektiopullossa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia, hävitä se.
- Injektiopullon/-pullojen sisältämä käyttökuntoon saatettu liuos on lisättävä infuusiopussiin välittömästi lasketun annoksen mukaisesti. Tämä valmiste ei sisällä säilytysaineita. Jos sitä ei käytetä välittömästi, katso käyttökuntoon saatettujen injektiopullojen säilytysohjeet kohdasta 6.3.

Infuusiopussiin laimentaminen

- Vedä laskettu annos käyttökuntoon saatettua liuosta injektiopullosta/-pulloista ja siirrä se infuusiopussiin.

- Laimenna käyttämällä natriumkloridi-infuusionestettä, jonka pitoisuus on 9 mg/ml (0,9-prosenttista). Infuusiopussiin pitää mahtua riittävästi laimenninta, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 2 mg/ml tsolbetuksimabia.

Laimennettu, potilaalle annettava tsolbetuksimabiliuos on yhteensopiva seuraavien kanssa: infuusiopussit, jotka on valmistettu polyeteenistä (PE), polypropeenista (PP), polyvinyylidikloridista (PVC), jossa on pehmitintä [di-2-etyyliheksyyli]ftalaattia (DEHP) tai trioktyylitrimellitaattia (TOTM)], eteenipropeenikopolymeeristä, eteenivinyyliaasetta (EVA) -kopolymeeristä, PP- ja styreenieteenibutyleenistyreeni-kopolymeeristä, sekä lasi (lääkkeen antoon tarkoitettu pullo) ja sellaiset infuusioletkut, jotka on valmistettu PE:stä, polyuretaanista (PU), PVC:stä, jossa on pehmitintä [DEHP, TOTM tai di(2-etyyliheksyyli)tereftalaatti], polybutadieenista (PB) tai elastomeerillä modifioidusta PP:stä ja joissa on polyeetterisulfonista (PES) tai polysulfonista valmistettu letkun sisäinen suodatinkalvo (huokoskoko 0,2 µm).

- Sekoita laimennettu liuos varovasti kääntelemällä. Älä ravista pussia.
- Tarkista infuusiopussi silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen käyttöä. Laimennetussa liuoksessa ei saa olla näkyviä hiukkasia. Älä käytä infuusiopussia, jos näet siinä hiukkasia.
- Hävitä kerta-annosinjektiopulloihin jäänyt käyttämätön liuos.

Anto

- Saman infuusioletkuston kautta ei saa antaa samanaikaisesti muita lääkevalmisteita.
- Anna lääke välittömästi infuusioletkun kautta vähintään 2 tuntia kestäväenä infuusiona. Ei saa antaa nopeana infuusiona eikä boluksena laskimoon.

Yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu sellaisten suljetun järjestelmän siirtolaitteistojen kanssa, jotka on valmistettu PP:stä, PE:stä, ruostumattomasta teräksestä, silikonista (kumi/öljy/hartsit), polyisopreenistä, PVC:stä, jossa on pehmitintä [TOTM], akrylonitriilibutadieenistyreeni (ABS) -kopolymeeristä, metyylimetakrylaatti-ABS-kopolymeeristä, termoplastisesta elastomeeristä, polytetrafluorieteenistä, polykarbonaatista, PES:stä, akryylikopolymeeristä, polybutyleenitereftalaatista, PB:stä tai EVA-kopolymeeristä.

Yhteensopimattomuuksia ei ole todettu sellaisten keskusporttien kanssa, jotka on valmistettu silikonikumista, titaaneoksesta tai PVC:stä, jossa on pehmitintä [TOTM].

- Annon aikana suositellaan käyttämään letkun sisäisiä suodattimia (huokoskoko 0,2 µm, yllä luetellut materiaalit).
- Jos lääkettä ei anneta välittömästi, katso käyttövalmiin infuusiopussin säilytysohjeet kohdasta 6.3.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vyloy 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
tsolbetuksimabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kuiva-ainepullo sisältää 100 mg tsolbetuksimabia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 20 mg tsolbetuksimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää arginiinia, fosforihappoa (E338), sakkaroosia ja polysorbaatti 80:tä (E433).

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektiopullo
3 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
Ei saa ravistaa.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/24/1856/001

EU/1/24/1856/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vyloy 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
tsolbetuksimabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg tsolbetuksimabia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 20 mg tsolbetuksimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää arginiinia, (E338), sakkaroosia ja (E433).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ
--

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
i.v. käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
Ei saa ravistaa.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN
--

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vyloy 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
tsolbetuksimabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kuiva-ainepullo sisältää 300 mg tsolbetuksimabia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 20 mg tsolbetuksimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää arginiinia, fosforihappoa (E338), sakkaroosia ja polysorbaatti 80:tä (E433).

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
Ei saa ravistaa.
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/24/1856/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vyloy 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
tsolbetuksimabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi injektiopullo sisältää 300 mg tsolbetuksimabia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 20 mg tsolbetuksimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää arginiinia, (E338), sakkaroosia ja (E433).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
i.v. käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
Ei saa ravistaa.
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/24/1856/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Vyloy 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Vyloy 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
tsolbetuksimabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Vyloy on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Vyloy-valmistetta
3. Miten Vyloy-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vyloy-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Vyloy on ja mihin sitä käytetään

Vyloy-valmisteen vaikuttava aine on tsolbetuksimabi. Se on monoklonaalinen vasta-aine, joka pystyy tunnistamaan tietyt syöpäsolut ja kiinnittymään niihin. Lääkkeen vaikutuksesta immuunijärjestelmä hyökkää tällaisia syöpäsoluja vastaan, joihin lääke on kiinnittynyt, ja tuhoaa ne.

Tätä lääkettä käytetään mahalaukun (vatsan) tai ruokatorvi-mahalaukkuraja-alueen syövän hoitoon aikuisille. Ruokatorvi-mahalaukkuraja-alue on se kohta, jossa ruokatorvi yhtyy mahalaukkuun.

Tätä lääkettä annetaan potilaille, joiden kasvaimet ovat positiivisia *klaudiini 18.2* (*CLDN18.2*)-proteiinin osalta (eli kasvainten soluissa tuotetaan tätä proteiinia) mutta negatiivisia humaanin epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2 (HER2)-proteiinin osalta (eli tätä proteiinia kasvaimessa ei tuoteta yhtään tai vain vähän). Sitä annetaan potilaille, joiden mahalaukun tai ruokatorven ja mahalaukun raja-alueen syöpää ei voida poistaa leikkauksella tai se on levinnyt muualle elimistöön.

Tätä lääkettä annetaan yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, jotka sisältävät fluoropyrimidiiniä ja/tai platinaa. On tärkeää, että luet myös näiden muiden lääkkeiden pakkausselosteet. Jos sinulla on kysyttävää näistä lääkkeistä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Vyloy-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Vyloy-valmistetta

- jos olet allerginen tsolbetuksimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se voi aiheuttaa:

- **allergisia reaktioita (yliherkkyysoireita), mukaan lukien anafylaksiaa.** Vakavia allergisia reaktioita voi esiintyä infuusion aikana tai sen jälkeen. Kerro lääkärille tai hakeudu viipymättä terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon, jos sinulla ilmenee mitä tahansa seuraavista vakavan allergisen reaktion oireista:
 - kutisevat, turvonnut, vaaleanpunaiset tai punaiset ihoalueet (nokkosihottuma),
 - sitkeä yskä,
 - hengitysvaikeudet kuten hengityksen vinkuminen tai
 - puristava tunne kurkussa/äänien muutokset.
- **infuusioon liittyviä reaktioita.** Vaikeita infuusioon (tiputukseen) liittyviä reaktioita voi esiintyä infuusion aikana tai sen jälkeen. Kerro lääkärille tai hakeudu viipymättä terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon, jos sinulla ilmenee mitä tahansa seuraavista infuusioon liittyvän reaktion oireista:
 - pahoinvointi,
 - oksentelu,
 - vatsakipu,
 - lisääntynyt syljeneritys (syljen liikaeritys),
 - kuume,
 - epämukava tunne rintakehässä,
 - vilunväristykset tai vapina,
 - selkäkipu,
 - yskä tai
 - korkea verenpaine (hypertensio).
- **pahoinvointia ja oksentelua.** Kerro lääkärille, jos sinulla on oksettava olo, kun infuusiota ollaan aloittamassa. Pahoinvointia ja oksentelua esiintyy hyvin yleisesti hoidon aikana, ja ne voivat joskus olla voimakkaita. Lääkäri voi antaa sinulle toista lääkettä pahoinvoinnin ja oksentelun lievittämiseen ennen kutakin infuusiota.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee mitä tahansa näistä merkeistä tai oireista, tai jos ne pahenevat. Lääkäri saattaa:

- antaa sinulle muita lääkkeitä oireiden lievittämiseen ja komplikaatioiden ehkäisyyn,
- hidastaa infuusion antonopeutta tai
- keskeyttää hoidon joksikin aikaa tai lopettaa sen kokonaan.

Lapset ja nuoret

Vyloy-valmistetta ei ole tarkoituksenmukaista antaa lapsille ja nuorille, sillä sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä mahalaukun (vatsan) tai ruokatorvi-mahalaukkuraja-alueen syövän hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Vyloy

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, mukaan lukien ilman lääkemääräystä saatavat lääkkeet.

Raskaus

Vyloy-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei lääkäri nimenomaan suosittele sitä. Ei tiedetä, voiko tämä lääke vahingoittaa syntymätöntä lasta. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Imetys

Imettämistä ei suositella Vyloy-hoidon aikana. Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke äidinmaitoon. Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vyloy-valmiste ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

Vyloy sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääke sisältää polysorbaatti 80:tä 1,05 mg yhtä 100 mg:n Vyloy-annosta kohden ja 3,15 mg yhtä 300 mg:n Vyloy-annosta kohden. Polysorbaatit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita. Kerro lääkärille, jos sinulla on mitään tunnettuja allergioita.

Vyloy sisältää natriumia

Tämä lääke ei sisällä natriumia, mutta tämän valmisteen laimentamiseen ennen infuusiota käytetään suolaliuosta. Kerro lääkärille, jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.

3. Miten Vyloy-valmistetta annetaan

Saat Vyloy-valmistetta sairaalassa tai klinikalla syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Tämä lääke annetaan sinulle laskimoinfuusiona (tippa) vähintään 2 tunnin kuluessa.

Kuinka paljon Vyloy-valmistetta annetaan

Lääkäri päättää, kuinka paljon tätä lääkettä annetaan. Saat tätä lääkettä yleensä 2 tai 3 viikon välein sen perusteella, mitä muita syöpälääkkeitä lääkäri on valinnut sinulle. Lääkäri päättää, kuinka monta hoitokertaa tarvitset.

Jos Vyloy-annos jää väliin

On hyvin tärkeää, että tämän lääkkeen annoksia ei jää väliin. Jos et pääse käynnille, soita lääkärille ja varaa uusi aika mahdollisimman pian.

Jos lopetat Vyloy-hoidon

Älä lopeta hoitoa tällä lääkkeellä, ellet ole keskustellut asiasta lääkärin kanssa. Jos lopetat hoidon, lääke ei välttämättä tehoa enää.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin mahdolliset haittavaikutukset voivat olla vakavia:

- **yliherkkyyssreaktiot (allergiset reaktiot) (mukaan lukien yliherkkyys ja anafylaktinen reaktio) – yleisiä** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä). Kerro lääkärille tai hakeudu viipymättä terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon, jos sinulla ilmenee mitä tahansa näistä vakavan allergisen reaktion oireista: kutisevat, turvonneet, vaaleanpunaiset tai punaiset ihoalueet (nokkosihottuma), sitkeä yskä, hengitysvaikeudet kuten hengityksen vinkuminen tai puristava tunne kurkussa/äänien muutokset.
- **infuusioon liittyvä reaktio – yleisiä** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä). Kerro lääkärille tai hakeudu viipymättä terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon, jos sinulla ilmenee mitä tahansa näistä infuusioon liittyvän reaktion oireista: pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, lisääntynyt syljeneritys (syljen liikaeritys), kuume, epämukava tunne rintakehässä, vilunväristykset tai vapina, selkäkipu, yskä tai korkea verenpaine (hypertensio).
- **pahoinvointi ja oksentelu – hyvin yleisiä** (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä). Kerro lääkärille, jos nämä oireet eivät häviä tai jos ne pahenevat.

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Jos nämä haittavaikutukset muuttuvat vaikeiksi, kerro siitä lääkärille.

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä):

- vähentynyt ruokahalu
- vähentynyt valkosolumäärä
- veren pieni albumiinipitoisuus (hypoalbuminemia)
- säärtien tai käsien turvotus (perifeerinen edeema)
- painonlasku
- kuume (pyreksia).

Yleinen (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- ruoansulatushäiriö (dyspepsia)
- lisääntynyt syljeneritys (syljen liikaeritys)
- kohonnut verenpaine (hypertensio)
- vilunväristykset.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Vyloy-valmisteen säilyttäminen

Tämän lääkkeen säilyttämisestä ja käyttämättömän lääkkeen asianmukaisesta hävittämisestä vastaa lääkäri, farmaseutti tai sairaanhoitaja. Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttämätöntä osaa kerta-annosinjektiopulloista ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten. Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vyloy sisältää

- Vaikuttava aine on tsolbetuksimabi.
- Yksi 100 mg:n injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten sisältää 100 mg tsolbetuksimabia.
- Yksi 300 mg:n injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten sisältää 300 mg tsolbetuksimabia.
- Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 20 mg tsolbetuksimabia.
- Muut aineet ovat arginiini, fosforihappo (E338), sakkaroosi ja polysorbaatti 80 (E433) (ks. kohta 2 ”Vyloy sisältää polysorbaatti 80:tä”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Vyloy kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, on valkoinen tai luonnonvalkoinen, kylmäkuivattu jauhe.

Vyloy toimitetaan kotelossa, joka sisältää 1 tai 3 lasista valmistettua injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Astellas Ireland Co. Limited
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi MM/YYYY

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Valmistelu- ja anto-ohjeet**Käyttökuntoon saattaminen kerta-annosinjektiopullossa**

- Syöpälääkkeiden asianmukaista käsittelyä ja hävittämistä koskevia toimenpiteitä on noudatettava.
- Käytä asianmukaista aseptista tekniikkaa liuosten käyttökuntoon saattamiseen ja valmisteluun.
- Laske potilaan kehon pinta-alaan perustuva suositeltu annos ja määritä tarvittavien injektiopullojen lukumäärä.
- Saata jokainen injektiopullo käyttökuntoon seuraavasti. Mikäli mahdollista, suuntaa injektionesteisiin käytettävä vesi injektiopullon seinämään eikä suoraan kylmäkuivattuun jauheeseen:
 - a. 100 mg:n injektiopullo: lisää hitaasti 5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin tsolbetuksimabin vahvuudeksi saadaan 20 mg/ml.
 - b. 300 mg:n injektiopullo: lisää hitaasti 15 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin tsolbetuksimabin vahvuudeksi saadaan 20 mg/ml.
- Pyörittele kutakin injektiopulloa hitaasti, kunnes sisältö on liuennut kokonaan. Anna käyttökuntoon saatetun/saatettujen injektiopullon/injektiopullojen asettua. Tarkkaile liuosta silmämääräisesti, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet. Älä ravista injektiopulloa/-pulloja.

- Tarkista liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitäisi olla kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai vaaleankeltaista, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Jos injektiopullossa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia, hävitä se.
- Injektiopullon/-pullojen sisältämä käyttökuntoon saatettu liuos on lisättävä infuusiopussiin välittömästi lasketun annoksen mukaisesti. Tämä valmiste ei sisällä säilytysaineita.

Infuusiopussiin laimentaminen

- Vedä laskettu annos käyttökuntoon saatettua liuosta injektiopullostä/ -pulloista ja siirrä se infuusiopussiin.
- Laimenna käyttämällä natriumkloridi-infuusionestettä, jonka pitoisuus on 9 mg/ml (0,9-prosenttista). Infuusiopussiin pitää mahtua riittävästi laimenninta, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 2 mg/ml tsolbetuksimabia.

Laimennettu, potilaalle annettava tsolbetuksimabiliuos on yhteensopiva seuraavien kanssa: infuusiopussit, jotka on valmistettu polyeteenistä (PE), polypropeenista (PP), polyvinyylidikloridista (PVC), jossa on pehmitintä [di-2-etyyliheksyyli]ftalaattia (DEHP) tai trioktyylitrimellitaattia (TOTM)], eteenipropeenikopolymeeristä, eteenivinyyliaasetta (EVA) -kopolymeeristä, PP- ja styreenieteenibutyleenistyreeneikopolymeeristä, sekä lasi (lääkkeen antoon tarkoitettu pullo) ja sellaiset infuusioletkut, jotka on valmistettu PE:stä, polyuretaanista (PU), PVC:stä, jossa on pehmitintä [DEHP, TOTM tai di(2-etyyliheksyyli)tereftalaatti], polybutadieenista (PB) tai elastomeerillä modifioidusta PP:stä ja joissa on polyeetterisulfonista (PES) tai polysulfonista valmistettu letkun sisäinen suodatinkalvo (huokoskoko 0,2 µm).

- Sekoita laimennettu liuos varovasti kääntelemällä. Älä ravista pussia.
- Tarkista infuusiopussi silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen käyttöä. Laimennetussa liuoksessa ei saa olla näkyviä hiukkasia. Älä käytä infuusiopussia, jos näet siinä hiukkasia.
- Hävitä kerta-annosinjektiopulloihin jäänyt käyttämätön liuos.

Anto

- Saman infuusioletkuston kautta ei saa antaa samanaikaisesti muita lääkevalmisteita.
- Anna lääke välittömästi infuusioletkun kautta vähintään 2 tuntia kestäväenä infuusiona. Ei saa antaa nopeana infuusiona eikä boluksena laskimoon.

Yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu sellaisten suljetun järjestelmän siirtolaitteistojen kanssa, jotka on valmistettu PP:stä, PE:stä, ruostumattomasta teräksestä, silikonista (kumi/öljy/hartsit), polyisopreenistä, PVC:stä, jossa on pehmitintä [TOTM], akrylonitriilibutadieenistyreeni (ABS) -kopolymeeristä, metyylimetakrylaatti-ABS-kopolymeeristä, termoplastisesta elastomeeristä, polytetrafluorieteenistä, polykarbonaatista, PES:stä, akrylikopolymeeristä, polybutyleenitereftalaatista, PB:stä tai EVA-kopolymeeristä.

Yhteensopimattomuuksia ei ole todettu sellaisten keskusporttien kanssa, jotka on valmistettu silikonikumista, titaaniseoksesta tai PVC:stä, jossa on pehmitintä [TOTM].

- Annon aikana suositellaan käyttämään letkun sisäisiä suodattimia (huokoskoko 0,2 µm, yllä luetellut materiaalit).

Hävittäminen

Vyloy on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.