

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Polivy 30 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Polivy 140 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Polivy 30 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske inneholder 30 mg polatuzumabvedotin. Etter rekonstituering inneholder hver ml 20 mg polatuzumabvedotin.

Polivy 140 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske inneholder 140 mg polatuzumabvedotin. Etter rekonstituering inneholder hver ml 20 mg polatuzumabvedotin.

Polatuzumabvedotin er et antistoff-legemiddel-konjugat bestående av det antimitotiske stoffet monometyl auristatin E (MMAE) som er kovalent bundet til et CD79b-spesifikt monoklonalt antistoff (rekombinant humanisert immunoglobulin G1 [IgG1], produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvit til gråhvit lyofilisert kake.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Polivy, i kombinasjon med rituksimab, cyklofosamid, doksorubicin og prednison (R-CHP), er indisert for behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL).

Polivy, i kombinasjon med bendamustin og rituksimab, er indisert for behandling av voksne pasienter med residivert/refraktært diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Polivy skal bare administreres under tilsyn av helsepersonell som har erfaring i diagnostisering og behandling av pasienter med kreft.

Dosering

Diffust storcellet B-celle lymfom

Tidligere ubehandlede pasienter

Anbefalt dose av Polivy er 1,8 mg/kg gitt som intravenøs infusjon hver 21. dag, i kombinasjon med rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin og prednison (R-CHP), i 6 sykluser. Polivy, rituksimab, cyklofosfamid og doksorubicin kan administreres i hvilken som helst rekkefølge på dag 1, etter administrering av prednison. Prednison administreres på dag 1-5 i hver syklus. Syklus 7 og 8 består av rituksimab som monoterapi.

Se preparatomtalen (SPC) for informasjon om kjemoterapi gitt i kombinasjon med Polivy for pasienter med tidligere ubehandlet DLBCL.

Residiverte eller refraktære pasienter

Anbefalt dose av Polivy er 1,8 mg/kg gitt som intravenøs infusjon hver 21. dag, i kombinasjon med bendamustin og rituksimab, i 6 sykluser. Polivy, bendamustin og rituksimab kan administreres i hvilken som helst rekkefølge på dag 1 av hver syklus. Anbefalt dose av bendamustin er 90 mg/m²/dag på dag 1 og dag 2 av hver syklus og anbefalt dose av rituksimab er 375 mg/m² på dag 1 av hver syklus, når disse administreres sammen med Polivy. På grunn av begrenset klinisk erfaring hos pasienter behandlet med 1,8 mg/kg Polivy der totaldosen var > 240 mg, anbefales det å ikke overskride dosen på 240 mg/syklus.

Tidligere ubehandlede og residiverte eller refraktære pasienter

Dersom premedisinering ikke allerede er gitt, skal pasientene premedisineres med et antihistamin og et antipyretikum før administrering av Polivy.

Forsinkede eller glemte doser

Dersom en planlagt dose med Polivy er utelatt, bør den administreres så snart som mulig. Administrasjonsregimet skal justeres for å opprettholde et 21 dagers intervall mellom dosene.

Dosejusteringer

Infusjonshastigheten av Polivy bør reduseres eller avbrytes dersom pasienten utvikler en infusjonsrelatert reaksjon. Polivy skal seponeres umiddelbart hvis pasienten utvikler en livstruende reaksjon.

Det er flere mulige dosejusteringer ved behandling med Polivy hos pasienter med tidligere ubehandlet DLBCL, og for de som er residiverte eller refraktære.

Dosejusteringer ved håndtering av perifer nevropati (pkt. 4.4), se tabell 1 nedenfor.

Tabell 1 Dosejusteringer av Polivy ved perifer nevropati (PN)

Indikasjon	Alvorlighetsgrad av PN på dag 1 av enhver syklus	Dosejustering
Tidligere ubehandlet DLBCL	Grad 2 ^a	Sensorisk nevropati: • Reduser Polivy til 1,4 mg/kg. • Reduser Polivy til 1,0 mg/kg dersom grad 2 vedvarer eller gjentar seg på dag 1 av en fremtidig syklus. • Seponer Polivy dersom dosejustering til 1,0 mg/kg allerede er gjort og grad 2 forekommer på dag 1 av en fremtidig syklus. Motorisk nevropati: • Hold tilbake Polivy-dosering inntil forbedring til grad ≤ 1. • Gjenoppta Polivy med 1,4 mg/kg ved neste syklus. • Dersom dosejustering til 1,4 mg/kg allerede er gjort og grad 2 forekommer på dag 1 av en fremtidig syklus, hold tilbake dosering av Polivy inntil forbedring til grad ≤ 1. Gjenoppta Polivy med 1,0 mg/kg. • Seponer Polivy dersom dosejustering til 1,0 mg/kg allerede er gjort og grad 2 forekommer på dag 1 av en fremtidig syklus. Ved samtidig sensorisk og motorisk nevropati, følg de strengeste anbefalingene ovenfor.
	Grad 3 ^a	Sensorisk nevropati: • Hold tilbake Polivy-dosering inntil forbedring til grad ≤ 2. • Reduser Polivy til 1,4 mg/kg. • Reduser Polivy til 1,0 mg/kg dersom dosejustering til 1,4 mg/kg allerede er gjort. • Seponer Polivy dersom dosejustering til 1,0 mg/kg allerede er gjort. Motorisk nevropati: • Hold tilbake Polivy-dosering inntil forbedring til grad ≤ 1. • Gjenoppta Polivy med 1,4 mg/kg ved neste syklus. • Dersom dosejustering til 1,4 mg/kg allerede er gjort og grad 2-3 forekommer, hold tilbake dosering av Polivy inntil forbedring til grad ≤ 1. Gjenoppta Polivy med 1,0 mg/kg. • Seponer Polivy dersom dosejustering til 1,0 mg/kg allerede er gjort og grad 2-3 forekommer. Ved samtidig sensorisk og motorisk nevropati, følg de strengeste anbefalingene ovenfor.
	Grad 4	Seponer Polivy.
R/R DLBCL	Grad 2-3	Hold tilbake Polivy-doseringen inntil forbedring til $\leq$ grad 1. Ved forbedring til grad ≤ 1 på eller før dag 14, gjenoppta Polivy med permanent redusert dose på 1,4 mg/kg. Seponer Polivy dersom dosejustering til 1,4 mg/kg allerede er gjort. Seponer Polivy dersom det ikke er forbedring til grad ≤ 1 på eller før dag 14.
	Grad 4	Seponer Polivy.

^a R-CHP kan fortsatt administreres.

Dosejusteringer ved håndtering av myelosuppresjon (pkt. 4.4), se tabell 2 nedenfor.

Tabell 2 Dosejusteringer av Polivy, kjemoterapi, og rituksimab for håndtering av myelosuppresjon.

Indikasjon	Alvorlighetsgrad av myelosuppresjon på dag 1 av enhver syklus	Dosejustering
Tidligere ubehandlet DLBCL	Grad 3-4 nøyтроpeni	Hold tilbake all behandling til ANC* forbedres til > 1000/mikroliter. Gjenoppta all behandling uten dosereduksjoner dersom ANC forbedres til > 1000/mikroliter på eller før dag 7. Dersom ANC forbedres til > 1000/mikroliter etter dag 7: • gjenoppta all behandling; vurder en dosereduksjon av cyklofosamid og/eller doksorubicin med 25-50 %. • dersom cyklofosamid og/eller doksorubicin allerede er redusert med 25 %, vurder en reduksjon av ett eller begge legemidlene til 50 %.
	Grad 3-4 trombocytopeni	Hold tilbake all behandling til blodplatetallet forbedres til > 75 000/mikroliter. Gjenoppta all behandling uten dosereduksjoner dersom blodplatetallet forbedres til > 75 000/mikroliter på eller før dag 7. Dersom blodplatetallet forbedres til > 75 000/mikroliter etter dag 7: • gjenoppta all behandling; vurder en dosereduksjon av cyklofosamid og/eller doksorubicin med 25-50 %. • dersom cyklofosamid og/eller doksorubicin allerede er redusert med 25 %, vurder en reduksjon av ett eller begge legemidlene til 50 %.
R/R DLBCL	Grad 3-4 nøyтроpeni ¹	Hold tilbake all behandling til ANC forbedres til > 1000/mikroliter. Gjenoppta all behandling uten ytterligere dosereduksjoner dersom ANC forbedres til > 1000/mikroliter på eller før dag 7. Dersom ANC forbedres til > 1000/mikroliter etter dag 7: • gjenoppta all behandling med en dosereduksjon av bendamustin fra 90 mg/m² til 70 mg/m² eller fra 70 mg/m² til 50 mg/m². • seponer all behandling dersom dosereduksjon av bendamustin til 50 mg/m² allerede er gjort.
	Grad 3-4 trombocytopeni ¹	Hold tilbake all behandling til blodplatetallet forbedres til > 75 000/mikroliter. Gjenoppta all behandling uten dosereduksjoner dersom blodplatetallet forbedres til > 75 000/mikroliter på eller før dag 7. Dersom blodplatetallet forbedres til > 75 000/mikroliter etter dag 7: • gjenoppta all behandling med en dosereduksjon av bendamustin fra 90 mg/m² til 70 mg/m² eller fra 70 mg/m² til 50 mg/m². • seponer all behandling dersom dosereduksjon av bendamustin til 50 mg/m² allerede er gjort.

¹Dersom lymfom er den primære årsaken, kan det hende at dosereduksjon av bendamustin ikke er nødvendig.

*ANC: absolutt nøyтроfilitall.

Dosejusteringer for håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner (punkt 4.4), se tabell 3 nedenfor.

Tabell 3 Dosejusteringer av Polivy ved infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

Indikasjon	Alvorlighetsgrad av IRR på dag 1 av enhver syklus	Dosejustering
Tidligere ubehandlet og R/R DLBCL	Grad 1–3 IRR	Avbryt Polivy infusjon og gi støttende behandling. Ved første tilfelle av grad 3 tungpustethet, bronkospasme eller generalisert urtikaria, seponer Polivy permanent. Ved tilbakevendende grad 2 tungpustethet eller urtikaria, eller for tilbakefall av grad 3 symptomer, seponer Polivy permanent. Ellers, etter at symptomer fullstendig har gått over, kan infusjonen gjenopptas med 50 % av hastigheten oppnådd før avbrudd. I fravær av infusjonsrelaterte symptomer, kan infusjonshastigheten eskaleres i trinn på 50 mg/time hvert 30. minutt. Ved neste syklus, gi Polivy infusjon over 90 minutter. Hvis ingen infusjonsrelatert reaksjon oppstår, kan påfølgende infusjoner gis i løpet av 30 minutter. Administrer premedikasjon ved alle sykluser.
	Grad 4 IRR	Stopp Polivy infusjon umiddelbart. Gi støttende behandling. Seponer Polivy permanent.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering av Polivy er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av Polivy er ikke nødvendig hos pasienter med kreatininclearance (CrCL) ≥ 30 ml/min. Anbefalt dose for pasienter med CrCL < 30 ml/min er ikke fastslått på grunn av begrenset mengde data.

Nedsatt leverfunksjon

Administrering av Polivy hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin høyere enn $1,5 \times$ øvre referanseområde [ULN]) bør unngås.

Det er ikke nødvendig å justere startdosen av Polivy til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (bilirubin høyere enn ULN opptil eller lik $1,5 \times$ ULN, eller aspartattransaminase [ASAT] høyere enn ULN).

Det ble observert en opptil 40 % økning i ukonjugert MMAE-eksponering i studiepopulasjonen med lett nedsatt leverfunksjon (definert som ASAT eller ALAT $> 1,0$ til $2,5 \times$ ULN eller total bilirubin $> 1,0$ til $1,5 \times$ ULN), som ikke ble ansett som klinisk signifikant.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Polivy er til intravenøs bruk.

Den første dosen med Polivy bør gis som en 90 minutters intravenøs infusjon. Pasientene bør overvåkes for IRR / hypersensitivitet under infusjonen og i minst 90 minutter etter fullført startdose.

Hvis den forrige infusjonen var godt tolerert, kan påfølgende dose av Polivy administreres som en 30 minutters infusjon. Pasienter bør overvåkes under infusjonen og i minst 30 minutter etter avsluttet infusjon.

Polivy må rekonstitueres og fortynnes ved bruk av aseptisk teknikk under tilsyn av helsepersonell. Den skal administreres som en intravenøs infusjon via en separat infusjonsslange. Infusjonsslangen må være utstyrt med et integrert eller påsatt sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbindingsgrad (0,2 eller 0,22 mikrometer porestørrelse), samt kateter. Polivy må ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusdose.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Forsiktighetsregler før tilberedning eller administrering av legemidlet

Polivy inneholder en cytotoxisk komponent som er kovalent bundet til det monoklonale antistoffet. Følg prosedyre for riktig håndtering og destruksjon (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Aktive alvorlig infeksjoner (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Myelosuppresjon

Alvorlig nøytropeni og febril nøytropeni har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Polivy så tidlig som under første behandlingssyklus. Profylaktisk administrering av granulocyt-stimulerende faktor (G-CSF) var obligatorisk under den kliniske utprøvingen, og bør vurderes. Trombocytopeni av grad 3 eller 4, eller anemi, kan også oppstå med Polivy. Fullstendige blodtelling skal utføres før hver dose med Polivy. For pasienter med grad 3 eller grad 4 nøytropeni og/eller trombocytopeni, bør hyppigere laboratoriemonitorering og/eller utsettelse eller seponering av Polivy vurderes (se pkt. 4.2).

Perifer nevropati (PN)

PN har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Polivy så tidlig som under første behandlingssyklus. Risikoen øker med påfølgende doser. Pasienter med allerede eksisterende PN kan oppleve forverring av denne tilstanden. Det er hovedsakelig sensorisk PN som er rapportert under behandling med Polivy. Motorisk og sensorisk-motorisk PN har imidlertid også blitt rapportert. Pasienter bør overvåkes for symptomer på PN som hypoestesi, hyperestesi, parestesi, dysestesi, nevropatisk smerte, brennende følelse, muskelsvakhet eller ustødig ganglag. Hos pasienter som får ny eller forverret PN kan det være nødvendig å utsette, redusere eller seponere dosen av Polivy (se pkt. 4.2).

Infeksjoner

Alvorlige livstruende eller fatale infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Polivy. Dette inkluderer pneumoni (inkludert *pneumocystis jirovecii* og andre pneumonier forårsaket av soppinfeksjon), bakteriem, sepsis, herpesinfeksjon og cytomegalovirusinfeksjon (se pkt. 4.8). Reaktivering av latente infeksjoner er rapportert. Pasienter bør overvåkes nøye under behandling for tegn på infeksjoner forårsaket av bakterier, sopp eller virus. Pasienter bør oppsøke medisinsk hjelp hvis tegn eller symptomer oppstår. Profylakse med antiinfektiva bør vurderes under behandling med Polivy. Polivy bør ikke administreres ved en aktiv alvorlig infeksjon. Polivy og annen samtidig kjemoterapi bør seponeres hos pasienter som utvikler alvorlige infeksjoner.

Humant immunsvikt-virus (hiv)

Polivy er ikke undersøkt hos pasienter med hiv. Når det gjelder samtidig administrering av CYP3A-hemmere, se pkt. 4.5.

Immunisering

Levende eller svekkede vaksiner bør ikke gis samtidig med behandlingen. Det er ikke utført studier med pasienter som nylig fikk levende vaksiner.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML har blitt rapportert ved Polivy-behandling (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes nøye for nye eller forverrede tegn på nevrologiske, kognitive eller atferdsforandringer, som kan indikere PML. Polivy og annen samtidig kjemoterapi bør utsettes dersom det er mistanke om PML, og seponeres permanent dersom diagnosen bekreftes.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Pasienter med høy tumorbyrde og rask proliferasjon av tumor kan ha økt risiko for TLS. Hensiktsmessige tiltak/profylakse bør iverksettes i henhold til lokale retningslinjer før behandling med Polivy. Pasienter bør overvåkes nøye for TLS under behandling med Polivy.

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

Polivy kan forårsake IRR, inkludert alvorlige tilfeller. Forsinkede IRR, så sent som 24 timer etter administrert Polivy, har forekommet. Et antihistamin og et antipyretikum bør administreres før administrering av Polivy, og pasienter bør monitoreres nøye under infusjonen. Hvis en IRR oppstår, bør infusjonen avbrytes og egnet medisinsk håndtering bør iverksettes (se pkt. 4.2).

Embryoføtal toksisitet

Polivy kan være skadelig for fosteret når det gis til gravide, med bakgrunn i virkningsmekanismen og prekliniske studier (se pkt. 5.3). Gravide kvinner bør informeres om risiko for fosteret.

Fertile kvinner skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med Polivy og i minst 9 måneder etter den siste dosen (se pkt. 4.6). Mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med Polivy og i minst 6 måneder etter den siste dosen (se pkt. 4.6).

Fertilitet

I prekliniske studier har polatuzumabvedotin forårsaket testikulær toksisitet og det kan være at mannlig reproduktiv funksjon og fertilitet kan nedsettes (se pkt. 5.3). Menn som behandles med Polivy anbefales derfor å få spermprøver bevart og lagret før behandling (se pkt. 4.6).

Eldre

Blant 435 tidligere ubehandlede DLBCL pasienter som fikk behandling med Polivy kombinert med R-CHP i studie GO39942, var 227 (52,2 %) ≥ 65 år. Pasienter i alderen ≥ 65 år hadde en forekomst av alvorlige bivirkninger på 39,2 %, og på 28,4 % hos pasienter i alderen < 65 . En tilsvarende forekomst av alvorlige bivirkninger ble sett hos eldre pasienter i R-CHOP behandlingsarmen.

Blant 151 tidligere behandlede DLBCL pasienter som fikk behandling med Polivy kombinert med bendamustin og rituksimab (BR) i studie GO29365, var 103 (68 %) ≥ 65 år. Pasienter i alderen ≥ 65 år hadde en tilsvarende forekomst av alvorlige bivirkninger (55 %) som pasienter < 65 år (56 %). Kliniske studier av Polivy har ikke inkludert tilstrekkelig antall pasienter i alderen ≥ 65 år til å bestemme om de responderer annerledes enn yngre pasienter.

Levertoksisitet

Alvorlige tilfeller av levertoksisitet som var samsvarende med hepatocellulær skade, inkludert forhøyede nivåer av transaminaser og/eller bilirubin, har oppstått hos pasienter behandlet med Polivy (se pkt. 4.8). Allerede eksisterende leversykdom, økte nivåer av leverenzymmer ved baseline og samtidig bruk av andre legemidler kan øke risikoen. Leverenzymmer og bilirubin-nivå bør overvåkes (se pkt. 4.2).

Hjelpetoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det har ikke blitt utført formelle kliniske legemiddelinteraksjonsstudier med polatuzumabvedotin hos mennesker.

Interaksjoner med legemidler administrert samtidig som er CYP3A4-hemmere, substrater eller induktorer, og legemidler i samme behandlingsregime som er P-gp-hemmere

Ut ifra fysiologisk-baserte farmakokinetiske (PBPK) simuleringer av MMAE som frigjøres fra polatuzumabvedotin, kan sterke CYP3A4- og P-gp-hemmere (f.eks. ketokonazol) øke AUC av konsentrasjon/tid-kurven av ukonjugert MMAE med 48 %. Det rådes til å utvise forsiktighet ved samtidig behandling med CYP3A4-hemmere. Pasienter som samtidig får sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. boceprevir, klaritromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakonavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) bør overvåkes nøyer for tegn på toksisitet.

Det er ikke forventet at ukonjugert MMAE endrer AUC for samtidige legemidler som er CYP3A4-substrater (f.eks. midazolam).

Sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, johannesurt [*Hypericum perforatum*]) kan nedsette eksponeringen for ukonjugert MMAE.

Legemiddelinteraksjoner med rituksimab, bendamustin, cyklofosfamid og doksorubicin i kombinasjon med polatuzumabvedotin

Farmakokinetikken (PK) til rituksimab, bendamustin, cyklofosfamid og doksorubicin er ikke påvirket av samtidig administrering med polatuzumabvedotin. Samtidig bruk av rituksimab er forbundet med økt antistoff-konjugert MMAE (acMMAE) plasma-AUC med 24 %, og nedsatt ukonjugert MMAE plasma-AUC med 37 %, basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse. Plasma-AUC for acMMAE og ukonjugert MMAE for Polivy pluss R-CHP er i tråd med andre studier av Polivy. Ingen dosejustering er nødvendig.

Bendamustin påvirker ikke acMMAE og ukonjugert MMAE plasma-AUC.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/ prevensjon for menn og kvinner

Kvinner

Fertile kvinner skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med polatuzumabvedotin og i minst 9 måneder etter den siste dosen.

Menn

Mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med polatuzumabvedotin og i minst 6 måneder etter den siste dosen.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Polivy hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Ut i fra virkningsmekanismen og prekliniske studier, kan polatuzumabvedotin være skadelig for fosteret når det administreres til gravide. Fertile kvinner skal sjekkes for graviditet før behandling. Polivy anbefales ikke under graviditet og til fertile kvinner som ikke bruker prevensjonsmidler, med mindre den potensielle nytten for moren veier opp for den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om polatuzumabvedotin eller dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Kvinner bør avstå fra amming under behandling med Polivy og i minst 3 måneder etter siste dose.

Fertilitet

I prekliniske studier har polatuzumabvedotin forårsaket testikulær toksisitet og det kan være at mannlig reproduktiv funksjon og fertilitet kan nedsettes (se pkt. 5.3). Derfor anbefales menn som behandles med dette legemidlet å få spermprøver bevart og lagret før behandling. Menn som behandles med Polivy rådes til ikke å unnfange barn under behandlingen og i opptil 6 måneder etter den siste dosen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Polivy har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. IRR, PN, fatigue og svimmelhet kan oppstå under behandling med Polivy (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av Polivy er evaluert hos 435 pasienter i studien GO39942 (POLARIX). Bivirkningene som er beskrevet i pkt. 4.8 ble identifisert:

- under behandling og oppfølging av tidligere ubehandlede DLBCL-pasienter som hadde fått Polivy + R-CHP (n = 435) eller R-CHOP (n = 438) i den pivotale kliniske studien GO39942 (POLARIX). I Polivy + R-CHP gruppen fikk 91,7 % av pasientene 6 sykluser av Polivy, mens 88,5 % av pasientene fikk 6 sykluser av vinkristin i R-CHOP gruppen.

Hos tidligere ubehandlede DLBCL-pasienter som fikk Polivy + R-CHP:

- De mest vanlige bivirkningene (≥ 30 %) som ble rapportert hos pasienter behandlet med Polivy + R-CHP for tidligere ubehandlet DLBCL var perifer nevropati (52,9 %), kvalme (41,6 %), nøytropeni (38,4 %) og diaré (30,8 %).
- Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 24,1 % av Polivy + R-CHP behandlede pasienter.
- De vanligste alvorlige bivirkningene som ble rapportert hos ≥ 5 % av pasientene var febril nøytropeni (10,6 %) og pneumoni (5,3 %).
- Bivirkninger som førte til seponering av behandling hos > 1 % av pasientene behandlet med Polivy + R-CHP var pneumoni (1,1 %).

Sikkerheten av Polivy er evaluert hos 151 pasienter i studien GO29365. Bivirkningene som er beskrevet i pkt. 4.8 ble identifisert:

- under behandling og oppfølging av tidligere behandlede DLBCL-pasienter (n=151) i den pivotale kliniske studien GO29365. Dette inkluderer pasienter i "run-in"-fase (n=6), randomiserte pasienter (n=39) og pasienter i forlengelsesfase (n=106) som fikk Polivy + BR, sammenlignet med randomiserte pasienter (n=39) som kun fikk BR. Pasienter i behandlingsarmene fikk median 5 behandlingssykluser, mens randomiserte pasienter i komparatorarmen fikk median 3 behandlingssykluser.

Hos tidligere behandlede DLBCL-pasienter som fikk Polivy + BR:

- De mest vanlige bivirkningene (alle grader) (≥ 30 %) som ble rapportert hos pasienter tidligere behandlet med DLBCL og som fikk Polivy + BR, var nøytropeni (45,7 %), diaré (35,8 %), kvalme (33,1 %), trombocytopeni (32,5 %), anemi (31,8 %) og perifer nevropati (30,5 %).
- Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 41,7 % av Polivy + BR behandlede pasienter.
- De vanligste alvorlige bivirkningene som ble rapportert hos ≥ 5 % av pasientene var febril nøytropeni (10,6 %), sepsis (9,9 %), pneumoni (8,6 %) og pyreksi (7,9 %).
- Bivirkninger som førte til seponering av behandling hos > 5 % av pasientene behandlet med Polivy + BR var trombocytopeni (7,9 %).

Bivirkningstabell fra kliniske studier

Bivirkninger som forekom hos 586 pasienter behandlet med Polivy er presentert i tabell 4.

Bivirkningene nedenfor er listet opp i henhold til MedDRAs organklassesystem og frekvenskategorier. De korresponderende frekvenskategoriene for hver bivirkning er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$). Innenfor hver frekvenskategori presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4 Bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med Polivy i kliniske studier

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	pneumoni ^a , øvre luftveisinfeksjon
Vanlige	sepsis ^a , herpesvirusinfeksjon ^a , cytomegalovirusinfeksjon, urinveisinfeksjon ^c
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	febril nøytropeni, nøytropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Vanlige	lymfopeni, pancytopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	hypokalemi, nedsatt appetitt
Vanlige	hypokalsemi, hypoalbuminemi,
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	perifer nevropati
Vanlige	svimmelhet
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	uskarpt syn ^b
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Hoste
Vanlige	pneumonitt, dyspné ^c
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	diaré, kvalme, forstoppelse, oppkast, mukositt ^c , abdominalsmerter
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	alopesi ^c
Vanlige	pruritus, hudinfeksjoner ^c , utslett ^c , tørr hud ^c
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	artralgi, myalgi ^c
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	pyreksi, fatigue, asteni
Vanlige	perifert ødem ^c , frysninger
Undersøkelser	
Svært vanlige	Vektnedgang
Vanlige	økt nivå av transaminaser, lipaseøkning ^b , hypofosfatemi
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Svært vanlige	infusjonsrelatert reaksjon

^a Bivirkninger forbundet med dødelig utfall

^b Bivirkninger kun observert ved residivert eller refraktær DLBCL.

^c Bivirkninger kun observert ved tidligere ubehandlet DLBCL.

De oppførte bivirkningene ble observert både ved tidligere ubehandlet DLBCL og residivert eller refraktær DLBCL, med mindre det er angitt med fotnoter.

Sjeldne og svært sjeldne bivirkninger: ingen

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myelosuppresjon

I en placebokontrollert studie GO39942 (POLARIX) måtte 0,5 % av pasientene i Polivy + R-CHP-armen seponere studiebehandlingen på grunn av nøytropeni. Ingen pasienter måtte seponere studiebehandlingen i R-CHOP-armen på grunn av nøytropeni. Hendelser med trombocytopeni førte til seponering av studiebehandlingen hos 0,2 % av pasientene i Polivy + R-CHP-armen, sammenlignet med ingen pasienter i R-CHOP-armen. Det var ingen pasienter som måtte seponere behandlingen på grunn av anemi, i verken Polivy + R-CHP-armen eller R-CHOP-armen.

4 % av pasientene i Polivy + BR-armene måtte seponere Polivy på grunn av nøytropeni, sammenlignet med 2,6 % av pasientene i BR-armen i en åpen studie GO29365. Hendelser med trombocytopeni førte til seponering av behandling hos 7,9 % av pasientene i Polivy + BR-armene og hos 5,1 % av pasientene i BR-armen. Det var ingen pasienter som måtte seponere behandlingen på grunn av anemi i verken Polivy + BR-armene eller BR-armen. I Polivy + BR-armene ble nøytropeni av grad 3 eller høyere, trombocytopeni og anemi rapportert hos henholdsvis 40,4 %, 25,8 % og 12,6 % av pasientene.

Perifer nevropati (PN)

I en placebo-kontrollert studie GO39942 (POLARIX), ble det i Polivy + R-CHP-armen rapportert grad 1, 2 og 3 PN hos henholdsvis 39,1 %, 12,2 % og 1,6 % av pasientene. I R-CHOP-armen ble det rapportert grad 1,2 og 3 PN hos henholdsvis 37,2 %, 15,5 % og 1,1 % av pasientene. Det ble ikke rapportert PN av grad 4-5 i verken Polivy + R-CHP-armen eller R-CHOP-armen. 0,7 % av pasientene i Polivy + R-CHP-armen måtte seponere studiebehandlingen på grunn av PN, sammenlignet med 2,3 % i R-CHOP-armen. 4,6 % av pasientene i Polivy + R-CHP-armen måtte redusere dosen i studiebehandlingen på grunn av PN, sammenlignet med 8,2 % i R-CHOP-armen. I Polivy + R-CHP-armen var median tid til PN først oppstod på 2,27 måneder, sammenlignet med 1,87 måneder i R-CHOP-armen. PN gikk over hos 57,8 % av pasientene i Polivy + R-CHP-armen på den kliniske cut-off-datoen, sammenlignet med 66,9 % i R-CHOP-armen. Median tid til perifer nevropati gikk over var 4,04 måneder i Polivy + R-CHP-armen, sammenlignet med 4,6 måneder i R-CHOP-armen.

I en åpen studie GO29365 ble grad 1 PN og grad 2 PN rapportert hos henholdsvis 15,9 % og 12,6 % av pasientene i Polivy + BR armene. Grad 1 og grad 2 PN ble rapportert hos henholdsvis 2,6 % og 5,1 % av pasientene i BR armene. Det ble rapportert om ett tilfelle av PN av grad 3 i Polivy + BR-armene, mens ingen slike hendelser ble rapportert i BR-armen. Det ble ikke rapportert PN av grad 4-5 i verken Polivy + BR-armen eller BR-armen. 2,6 % av pasientene måtte seponere behandling med Polivy på grunn av PN og 2 % av pasientene måtte redusere dosen av Polivy på grunn av PN. Ingen pasienter i BR-armen måtte seponere behandlingen eller redusere dosen på grunn av PN. I Polivy + BR-armene var median tid til PN først oppstod på 1,6 måneder. 39,1 % av pasientene med PN rapporterte at hendelsen gikk over.

Infeksjoner

I en placebokontrollert studie GO39942 (POLARIX) ble infeksjoner, inkludert pneumoni og andre typer infeksjoner, rapportert hos 49,7 % av pasientene i Polivy + R-CHP-armen og 42,7 % av pasientene i R-CHOP-armen. Grad 3-4 infeksjoner forekom hos 14,0 % av pasientene i Polivy + R-CHP-armen og 11,2 % av pasientene i R-CHOP-armen. I Polivy + R-CHP-armen ble det rapportert om alvorlige infeksjoner hos 14,0 % av pasientene, og det ble rapportert om fatale infeksjoner hos 1,1 % av pasientene. I R-CHOP-armen ble det rapportert om alvorlige infeksjoner hos 10,3 % av pasientene, og det ble rapportert om fatale infeksjoner hos 1,4 % av pasientene. 7 pasienter (1,6 %) i Polivy + R-CHP-armen måtte seponere behandlingen på grunn av infeksjon, sammenlignet med 10 pasienter (2,3 %) i R-CHOP-armen.

I en åpen studie GO29365 ble infeksjoner, inkludert pneumoni og andre typer infeksjoner, rapportert hos 48,3 % av pasientene i Polivy + BR-armene og hos 51,3 % av pasientene i BR-armen. I Polivy + BR-armene ble det rapportert om alvorlige infeksjoner hos 27,2 % av pasientene, og det ble rapportert om fatale infeksjoner hos 6,6 % av pasientene. I BR-armen ble det rapportert om alvorlige infeksjoner hos 30,8 % av pasientene og om fatale infeksjoner hos 10,3 % av pasientene. Fire pasienter (2,6 %) i Polivy + BR-armene måtte seponere behandlingen på grunn av infeksjon, sammenlignet med 2 pasienter (5,1 %) i BR-armen.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Ingen tilfeller av PML ble rapportert i en placebokontrollert studie GO39942 (POLARIX).

Ett tilfelle av PML, som var fatalt, forekom hos én pasient som ble behandlet med Polivy + bendamustin og obinutuzumab i en åpen studie GO29365. Pasienten hadde tre tidligere behandlingslinjer som inkluderte anti-CD20-antistoffer.

Levertoksisitet

I en placebokontrollert studie GO39942 (POLARIX) ble levertoksisitet rapportert hos 10,6 % av pasientene i Polivy + R-CHP-armen og 7,3 % av pasientene i R-CHOP-armen. I Polivy + R-CHP-armen var de fleste hendelsene av grad 1–2 (8,7 %). Grad 3 hendelser ble rapportert hos 1,8 % av pasientene. Det oppstod ingen grad 4 eller 5 hendelser. Alvorlig levertoksisitet ble rapportert hos 1 pasient (0,2 %) og hendelsen var reversibel.

I en annen studie ble det rapportert om to tilfeller av alvorlig levertoksisitet (hepatocellulær skade og hepatisk steatose) som var reversible.

Gastrointestinal toksisitet

I en placebokontrollert studie GO39942 (POLARIX) ble gastrointestinal toksisitet rapportert hos 76,1 % av pasientene i Polivy + R-CHP-armen, sammenlignet med 71,9 % av pasientene i R-CHOP-armen. De fleste hendelsene var av grad 1–2. Hendelser av grad ≥ 3 ble rapportert hos 9,7 % av pasientene i Polivy + R-CHP-armen, sammenlignet med 8,2 % av pasientene i R-CHOP-armen. De vanligste hendelsene med gastrointestinal toksisitet var kvalme og diaré.

Gastrointestinal toksisitet ble rapportert hos 72,8 % av pasientene i Polivy + BR-armene, sammenlignet med 66,7 % av pasientene i BR-armen i en åpen studie GO29365. De fleste hendelsene var av grad 1-2. Hendelser av grad 3-4 ble rapportert hos 16,5 % av pasientene i Polivy + BR-armene og hos 12,9 % av pasientene i BR-armen. De vanligste hendelsene med gastrointestinal toksisitet var diaré og kvalme.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9. Overdosering

Det er ingen erfaring med overdosering i kliniske studier hos mennesker. Høyeste dose som er testet til nå er 2,4 mg/kg administrert som intravenøs infusjon. Dosen var forbundet med høyere frekvens og alvorlighetsgrad av PN-hendelser. Pasienter som får overdose bør umiddelbart få avbrutt infusjonen og overvåkes nøye.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FX14

Virkningsmekanisme

Polatuzumabvedotin er et CD79b-spesifikt antistoff-legemiddelkonjugat. Polatuzumabvedotin avgir i all hovedsak et potent antimitotisk stoff (monometylauristatin E eller MMAE) til B-celler, noe som fører til at de maligne B-cellene drepes. Som molekyl består polatuzumabvedotin av MMAE som er kovalent bundet til et humanisert immunoglobulin G1 monoklonalt antistoff, via en binding/linker som kan spaltes. Det monoklonale antistoffet binder seg med høy affinitet og selektivitet til CD79b, som er en celleoverflate-komponent av B-cellereseptoren. Uttrykk av CD79b er begrenset til normale celler innenfor B-cellelinjen (med unntak av plasmaceller), og til maligne B-celler. CD79b er uttrykt i > 95 % av diffust storcellet B-celle lymfom. Ved binding til CD79b blir polatuzumabvedotin raskt internalisert og bindingen/linkeren spaltet av lysosomale proteaser, noe som frigjør MMAE intracellulært. MMAE binder seg til mikrotubuli og dreper celler som deler seg ved å hemme celledelingen og indusere apoptose.

Farmakodynamiske effekter

Hjertets elektrofysiologi

Polatuzumabvedotin førte ikke til klinisk relevant forlengelse av gjennomsnittlig QTc-intervall, basert på EKG-data fra to åpne studier med pasienter med tidligere behandlede B-celle-maligniteter ved anbefalt dose.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tidligere ubehandlet DLBCL

Effekten av Polivy ble evaluert i en internasjonal, multisenter, randomisert dobbeltblind, placebokontrollert studie (POLARIX, GO39942) hos 879 pasienter med tidligere ubehandlet DLBCL.

Kvalifiserte pasienter var mellom 18–80 år, og hadde IPI-score 2–5 og ECOG funksjonsstatus 0–2. Histologier inkluderte DLBCL (ikke annet spesifisert (NOS), aktivert B-celle (ABC), germinal senter B-celle (GCB)), HGBL (NOS, dobbelhit, trippelhit), samt andre undertyper av storcellet B-celle lymfom (EBV positiv, T-cellerik/histiocyttrik). Pasientene hadde ikke kjent CNS-lymfom eller perifer nevropati > grad 1.

Pasientene ble randomisert 1:1 til å motta Polivy + R-CHP eller R-CHOP i seks 21-dagers sykluser, etterfulgt av to ytterligere sykluser med rituksimab monoterapi i begge armer. Pasientene ble stratifisert etter IPI-score (2 vs 3-5), tilstedeværelse eller fravær av bulky sykdom (lesjon $\geq 7,5$ cm) og geografisk område.

Polivy ble administrert intravenøst med 1,8 mg/kg på dag 1 av syklus 1–6. R-CHP eller R-CHOP ble administrert fra dag 1 av syklus 1–6, etterfulgt av rituksimab monoterapi på dag 1 av syklus 7–8.

Dosering i hver behandlingsarm ble administrert som følger:

- Polivy + R-CHP-armen: Polivy 1,8 mg/kg, rituksimab 375 mg/m², cyklofosfamid 750 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², og oralt prednison 100 mg/dag på dag 1-5 i hver syklus.
- R-CHOP-armen: rituksimab 375 mg/m², cyklofosfamid 750 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m², og oralt prednison 100 mg/dag på dag 1-5 i hver syklus.

Baseline demografi og sykdomskaraktistika var generelt balansert mellom de to behandlingsarmene. Medianalderen var 65 år (fra 19 til 80 år), 53,6 % av pasientene var hvite og 53,8 % var menn, 43,8 %

hadde bulky sykdom, 38,0 % hadde IPI-score 2, 62,0 % hadde IPI-score 3–5, og 88,7 % hadde sykdomsstadium 3 eller 4.

211 pasienter hadde ikke «cell-of-origin» (COO) resultater rapportert. Av den COO-evaluerte populasjonen (n = 668), hadde 33,1 % av pasientene ABC-lignende DLBCL og 52,7 % av pasientene hadde GCB-lignende DLBCL ved genuttryksprofilering.

Det primære endepunktet for studien var progresjonsfri overlevelse vurdert av utprøver. Median oppfølgingstid var 28,2 måneder. Effekteresultatene er oppsummert i tabell 5 og i figur 1.

Tabell 5 Oppsummering av effekt hos pasienter med tidligere ubehandlet DLBCL fra studie GO39942 (POLARIX)

	Polivy + R-CHP N=440	R-CHOP N=439
Primært endepunkt		
Progresjonsfri overlevelse ^{1,*}		
Antall (%) pasienter med hendelser	107 (24,3 %)	134 (30,5 %)
HR (95% KI)	0,73 [0,57, 0,95]	
p-verdi ^{3,**}	0,0177	
2-års PFS-estimat (%)	76,7	70,2
[95% KI]	[72,65, 80,76]	[65,80, 74,61]
Viktige sekundære endepunkter		
Hendelsesfri overlevelse (EFS _{eff}) ¹		
Antall (%) pasienter med hendelser	112 (25,5 %)	138 (31,4 %)
HR [95% KI]	0,75 [0,58, 0,96]	
p-verdi ^{3,**}	0,0244	
Objektiv responsrate (ORR) ved slutten av behandlingen ²		
Respondere (%) (CR, PR)	376 (85,5 %)	368 (83,8 %)
Forskjell i responsrate (%) [95 % KI]	1,63 [-3,32, 6,57]	
Komplett respons (%) (CR) rate ^{2,*}		
Respondere (%)	343 (78,0 %)	325 (74,0 %)
Forskjell i responsrate (%) [95% KI]	3,92 [-1,89, 9,70]	
Delvis respons (%) (PR)	33 (7,5 %)	43 (9,8 %)
95% KI Clopper-Pearson	[5,22, 10,37]	[7,18, 12,97]

INV: Utprøver; BICR: Blindet uavhengig sentral vurdering; KI: Konfidensintervall; HR: Hazardratio; PFS: Progresjonsfri overlevelse; EFS_{eff}: Hendelsesfri overlevelse effekt: brukes til å beskrive EFS-hendelser som skyldes effekt, og definert som tiden fra randomiseringsdatoen til den tidligste forekomsten av noen av følgende: sykdomsprogresjon/tilbakefall, død uansett årsak, primær effekt-årsak bestemt av utprøver, annet enn sykdomsprogresjon/tilbakefall, som førte til initiering av enhver ikke-protokollspesifisert anti-lymfombehandling (NALT), hvis biopsi ble tatt etter behandlingsavslutning og var positiv for gjenværende sykdom uavhengig av om NALT ble initiert eller ikke; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1) INV-vurdert

2) BICR-vurdert

3) Stratifisert log-rank test

*Per Lugano 2014 responskriterier

**Stratifisert etter IPI (2 vs 3-5), tilstedeværelse eller fravær av bulky sykdom, geografi

Ved interimanalysen var det viktige sekundære endepunktet OS fortsatt uferdig og ikke statistisk forskjellig [stratifisert hazardratio på 0,94 (95 % KI, 0,65, 1,37); p = 0,7524].



Kvalifiserte pasienter var ikke kandidater for autolog hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT), og hadde residivert eller refraktær sykdom etter å ha fått minst ett tidligere systemisk kjemoterapiregime. Studien ekskluderte pasienter med: tidligere allogene HSCT, lymfom i sentralnervesystemet, transformert indolent lymfom, grad 3b follikulært lymfom (FL), betydelig kardiovaskulær eller pulmonær sykdom, aktive infeksjoner, ASAT eller alanintransaminase (ALAT) $> 2,5 \times \text{ULN}$ (øvre referanseområde) eller total bilirubin $\geq 1,5 \times \text{ULN}$, kreatinin $> 1,5 \times \text{ULN}$ (eller CrCL $< 40 \text{ ml/min}$), med mindre dette skyldtes underliggende lymfom.

Majoriteten av de 80 pasientene som ble randomisert til å få Polivy + BR (n = 40) eller kun BR (n = 40) var hvite (71 %) og menn (66 %). Median alder var 69 år (variasjon: 30-86 år). 64 av 80 pasienter (80 %) hadde ECOG funksjonsstatus på 0-1, og 14 av 80 pasienter (18 %) hadde ECOG funksjonsstatus på 2. Majoriteten av pasientene (98 %) hadde DLBCL NOS ("not otherwise specified"). Totalt hadde 48 % av pasientene aktivert B-celle (ABC) DLBCL, og 40 % hadde germinal-center B-celle derivert (GCB) DLBCL. Hovedårsakene til at pasienter ikke var kandidater for HSCT var alder (40 %), utilstrekkelig respons på induksjonsbehandling (26 %) og at de hadde feilet på tidligere transplantasjon (20 %). Median antall tidligere behandlinger var 2 (variasjon: 1-7), hvor 29 % (n = 23) hadde fått én tidligere behandling, 25 % (n = 20) hadde fått 2 tidligere behandlinger og 46 % (n = 37) hadde fått 3 eller flere tidligere behandlinger. Alle, unntatt én pasient, i Polivy + BR-armen i den randomiserte fase II-studien var bendamustin-naive. 80 % av pasientene hadde refraktær sykdom. Av de pasientene som ble behandlet med polatuzumabvedotin + BR og fikk evaluert CD3+ lymfocytallet, var totalt CD3+ lymfocytall > 200 celler/mikroliter i henholdsvis 95 %,

79 % og 83 % av pasientene analysert før behandlingsstart (n = 134), ved behandlingsslutt (n = 72) og 6 måneder etter behandlingsslutt (n = 18).

Det primære endepunktet for studien var komplett respons (CR), som ble målt ved slutten av behandlingen (6-8 uker etter dag 1 ved syklus 6 eller siste studiebehandling). CR ble bestemt ved PET-CT av en uavhengig evalueringskomité (IRC).

Tabell 6 Oppsummering av effekt hos pasienter med tidligere behandlet DLBCL fra studie GO29365

	Polivy + bendamustin + rituksimab N = 40	Bendamustin + rituksimab N = 40
	Median observasjonstid 22 måneder	
Primært endepunkt		
Komplett responsrate* (IRC-vurdert) ved slutten av behandlingen**		
Respondere (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Forskjell i responsrate (%) [95 % KI]	22,5 [2,6, 40,2]	
p-verdi (CMH chi-kvadrat-test***)	0,0261	
Viktige sekundære og eksplorative endepunkter		
Varighet av respons (INV-vurdert)		
Antall pasienter inkludert i analysen	28	13
Antall (%) pasienter med hendelse	17 (60,7)	11 (84,6)
Median DOR (95 % KI), måneder	10,3 (5,6, NE)	4,1 (2,6, 12,7)
HR [95 % KI]	0,44 [0,20, 0,95]	
p-verdi (stratifisert log-rank-test***)	0,0321	
Total responsrate* (INV-vurdert) ved slutten av behandlingen**		
Respondere (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Forskjell i responsrate (%) [95 % KI]	30,0 [9,5, 47,4]	
p-verdi (CMH chi-kvadrat-test***)	0,0036	
Komplett respons (%) (CR)	17 (42,5)	6 (15,0)
Forskjell i responsrate (%) [95 % KI]	27,5 [7,7, 44,7]	
p-verdi (CMH chi-kvadrat-test***)	0,0061	
Delvis respons (%) (PR)	2 (5,0)	1 (2,5)
95 % KI Clopper-Pearson	[0,6, 16,9]	[0,06, 13,2]
Beste totale responsrate* (INV-vurdert)		
Respondere (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Forskjell i responsrate (%) [95 % KI]	37,5 [15,6, 54,7]	
Komplett respons (%) (CR)	23 (57,5)	8 (20,0)
95 % KI Clopper-Pearson	[40,9, 73,0]	[9,1, 35,7]
Delvis respons (%) (PR)	5 (12,5)	5 (12,5)
95 % KI Clopper-Pearson	[4,2, 26,8]	[4,2, 26,8]

KI: Konfidensintervall; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Komplett respons; DOR: Responsvarighet; HR: Hazardratio; INV: Utpøver; IRC: Uavhengig evalueringskomité; NE: Ikke evaluerbar; PR: Delvis Respons

*Per modifiserte Luganokriterier fra 2014: Benmargsbekreftelse med PET-CT CR nødvendig. PET-CT PR nødvendig som tilfredsstillende PET-CT- og CT-kriteriene.

**6-8 uker etter dag 1 av syklus 6 eller siste studiebehandling

*** Stratifisert etter varighet av respons for tidligere behandling (≤ 12 måneder vs. > 12 måneder)

Total overlevelse (OS) var et eksplorativt endepunkt, som ikke var kontrollert for type 1 feil. Median OS i Polivy + BR-armen var 12,4 måneder (95 % KI: 9,0, NE) vs 4,7 måneder (95 % KI: 3,7, 8,3) i kontrollarmen. Det ujusterte estimatet for OS HR var 0,42. OS HR ble beregnet til 0,59 ved justering for påvirkningen fra baseline-kovariater. Kovariater inkluderte primær-refraktær status, antall tidligere behandlingslinjer, IPI og tidligere stamcelletransplantasjon.

Utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse (PFS) var et eksplorativt endepunkt, som ikke var kontrollert for type 1 feil. Median PFS i Polivy + BR-armen var 7,6 måneder (95 % KI: 6,0, 17,0) mot 2,0 måneder (95 % KI: 1,5, 3,7) i kontrollarmen. Det ujusterte estimatet for PFS HR var 0,34.

Immunogenisitet

Som ved alle terapeutiske proteiner er det mulighet for utvikling av immunrespons hos pasienter behandlet med polatuzumabvedotin. I studiene GO39442 (POLARIX) og GO29365 testet henholdsvis 1,4 % (6/427) og 5,2 % (12/233) av pasientene positivt for antistoffer mot polatuzumabvedotin, hvorav ingen var positive for nøytraliserende antistoffer. På grunn av det begrensede antallet pasienter som var positive for antistoffer mot polatuzumabvedotin, kan det ikke trekkes konklusjoner vedrørende den potensielle effekten av immunogenisitet på effekt og sikkerhet.

Resultatene fra immunogenitets-analyser er i stor grad avhengig av flere faktorer, inkludert sensitivitet og spesifisitet av analysen, analysemetodikk, håndtering av prøvene, tidspunkt for prøvetaking, samtidig legemiddelterapi og underliggende sykdom. På grunn av dette kan en sammenligning av forekomsten av antistoffer mot polatuzumabvedotin med forekomsten av antistoffer mot andre legemidler være misvisende.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Polivy i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av modne B-celle neoplasier (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Plasmaeksponering av antistoff-konjugert MMAE (acMMAE) økte dose-proporsjonalt i doseområdet 0,1 til 2,4 mg/kg polatuzumabvedotin. Etter første dose med polatuzumabvedotin på 1,8 mg/kg var gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon (C_{max}) på 803 ($\pm$ 233) ng/ml. Arealet under konsentrasjon/tid-kurven fra tidspunkt 0 til uendelig (AUC_{inf}) var 1860 ($\pm$ 966) dag $\times$ ng/ml. Basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen, økte AUC av acMMAE med omtrent 30 % i syklus 3 sammenlignet med syklus 1, og nådde mer enn 90 % av AUC i syklus 6. Terminal halveringstid for acMMAE ved syklus 6 var omtrent 12 dager (95 % KI på 8,1-19,5 dager). Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse er den anslåtte acMMAE-konsentrasjonen ved slutten av syklus 6 omtrent 80 % av den teoretiske steady-state verdien. Eksponeringer av ukonjugert MMAE, den cytotoksiske delen av polatuzumabvedotin, økte dose-proporsjonalt i doseområdet 0,1 til 2,4 mg/kg polatuzumabvedotin. Plasmakonsentrasjonene av MMAE fulgte formasjonsrate-begrenset kinetikk. Etter første dose med polatuzumabvedotin på 1,8 mg/kg var C_{max} 6,82 ($\pm$ 4,73) ng/ml, tid til maksimal plasmakonsentrasjon omtrent 2,5 dager og terminal halveringstid omtrent 4 dager. Plasmaeksponeringer av ukonjugert MMAE var på < 3 % av acMMAE-eksponeringer. Basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen er det en reduksjon i plasmaeksponering av ukonjugert MMAE (AUC) etter gjentatt dosering hver tredje uke.

Det er anslått at eksponering av ukonjugert MMAE hos pasienter med kroppsvekt over 100 kg var økt med opptil 55 %. Dette er basert på en post-hoc analyse av populasjonsfarmakokinetiske simuleringer.

Absorpsjon

Polivy administreres som intravenøs infusjon. Det er ikke blitt utført studier med andre administrasjonsveier.

Distribusjon

Det sentrale distribusjonsvolumet av acMMAE for populasjonen ble estimert til å være på 3,15 liter, som er tilnærmet likt plasmavolumet. MMAE er moderat bundet til humane plasmaproteiner *in vitro* (71 % - 77 %). MMAE blir ikke signifikant fordelt til humane røde blodceller *in vitro*. Mengdeforholdet mellom blod og plasma er 0,79 til 0,98.

In vitro-studier indikerer at MMAE er et P-gp-substrat, men at det ikke hemmer P-gp ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Biotransformasjon

Det forventes at polatuzumabvedotin kataboliseres hos pasienter og fører til produksjon av små peptider, aminosyrer, ukonjugert MMAE og ukonjugerte MMAE-relaterte katabolitter. Nivåene av MMAE-metabolitter har ikke blitt målt i humant plasma.

In vitro-studier indikerer at MMAE er et substrat for CYP3A4/5, men ikke induserer de viktigste CYP-enzymene. MMAE er en svak tidsavhengig hemmer av CYP3A4/5, men utkonkurrer ikke hemming av CYP3A4/5 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

MMAE hemmer ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6.

Eliminasjon

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, elimineres konjugatet (acMMAE) primært ved en uspesifikk lineær clearancevei med en verdi på 0,9 l/dag. *In vivo*-studier med rotter som fikk polatuzumabvedotin (radiomerket på MMAE) viste at majoriteten av radioaktiviteten ble utskilt i avføring, og at radioaktiviteten i minimal grad ble utskilt i urinen.

Pediatrisk populasjon

Ingen studier har blitt utført for å undersøke farmakokinetikken til polatuzumabvedotin hos den pediatriske populasjonen (< 18 år).

Eldre

Alder hadde ingen effekt på farmakokinetikken til acMMAE og ukonjugert MMAE, basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse med pasienter i alderen 19-89 år. Det ble ikke observert noen signifikant forskjell i farmakokinetikken til acMMAE og ukonjugert MMAE hos pasienter < 65 år (n = 394) og pasienter ≥ 65 år (n = 495) basert på populasjons-PK-analyser.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett (CrCL 60-89 ml/min, n = 361) eller moderat (CrCL 30-59 ml/min, n = 163) nedsatt nyrefunksjon var eksponering for acMMAE og ukonjugert MMAE tilsvarende som ved normal nyrefunksjon (CrCL ≥ 90 ml/min, n = 356), basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser. Det er utilstrekkelige data for å vurdere påvirkningen av farmakokinetikken ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL 15-29 ml/min, n = 4). Det finnes ingen tilgjengelige data fra pasienter med terminal nyresvikt og/eller pasienter som får dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (n = 737), var det tilsvarende eksponering for acMMAE hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon [ASAT eller ALAT > 1,0 til 2,5 × ULN eller total bilirubin > 1,0 til 1,5 × ULN, n = 133]. AUC for ukonjugert MMAE var derimot ikke mer enn 40 % høyere. Dette er basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser.

Det finnes utilstrekkelige data for å vurdere hvordan farmakokinetikken påvirkes ved moderat nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $> 1,5\text{--}3 \times \text{ULN}$, $n = 11$). Det finnes begrensede data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller fra pasienter med levertransplantasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Systemisk toksisitet

Hos både rotter og cynomolgusaper var reversibel beinmargstoksisitet og tilknyttede perifere blodcelleeffekter blant de dominerende systemiske toksisitetene forbundet med administrasjon av MMAE og polatuzumabvedotin.

Gentoksisitet

Ingen spesifikke mutagenisitsstudier er blitt utført med polatuzumabvedotin. MMAE var ikke mutagent i en bakteriell reversmutasjonsanalyse (Ames-test) eller i en «forward» mutasjonsanalyse med lymfomceller fra L5178Y-mus.

MMAE var gentoksisk i en mikronukleusstudie med beinmarg fra rotter, sannsynligvis via en aneugen mekanisme. Denne mekanismen er samsvarende med den farmakologiske effekten av MMAE som et mikrotubuliforstyrrende middel.

Karsinogenisitet

Ingen spesifikke karsinogenisitsstudier er utført med polatuzumabvedotin og/eller MMAE.

Nedsatt fertilitet

Ingen spesifikke fertilitetsstudier på dyr er blitt utført med polatuzumabvedotin. Resultatene fra en 4-ukers toksisitsstudie med rotter indikerer imidlertid at polatuzumabvedotin har potensiale til å hemme reproduksjon og fertilitet hos hanner. Degenerasjon av sædkanalene i testiklene var ikke reversibel etter en 6 ukers behandlingsfri periode, og korrelerte med redusert testikkelvekt og makroskopiske funn ved obduksjon av små og/eller myke testikler hos hanner som ble gitt ≥ 2 mg/kg.

Reproduksjonstoksisitet

Ingen spesifikke studier på teratogenisitet har blitt utført med polatuzumabvedotin. Behandling av drektige rotter med 0,2 mg/kg MMAE forårsaket imidlertid embryoletalitet og føtale misdannelser (inkludert utstående tunge, roterte lemmer, gastroschise og agnati). Systemisk eksponering (AUC) hos rotter ved en dose på 0,2 mg/kg MMAE utgjør omtrent 50 % av AUC hos pasienter som fikk anbefalt dose Polivy på 1,8 mg/kg hver 21. dag.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Suksinsyre
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Sukrose
Polysorbat 20 (E 432)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

30 måneder

Rekonstituert oppløsning

Av mikrobiologiske hensyn bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart, vil oppbevaringstid og betingelser før bruk være brukerens eget ansvar. Holdbarheten vil normalt ikke være lenger enn 24 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C), med mindre rekonstituering har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet har blitt vist i opptil 72 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C), og opptil 24 timer ved romtemperatur (9 °C – 25 °C).

Fortynnet oppløsning

Av mikrobiologiske hensyn bør den klargjorte infusjonsvæsken brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, vil oppbevaringstid og betingelser før bruk være brukerens eget ansvar. Holdbarheten vil normalt ikke være lenger enn 24 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C), med mindre fortynning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Kjemisk og fysisk stabilitet av den klargjorte infusjonsvæsken har blitt demonstrert for oppbevaringstidene listet opp i tabell 7. Den fortynnete oppløsningen med Polivy må kastes dersom oppbevaringstiden overskrider grensene oppgitt i tabell 7.

Tabell 7 Oppbevaringstider der kjemisk og fysisk stabilitet av klargjort infusjonsvæske, oppløsning har blitt demonstrert

Fortynningsmiddel som brukes for å klargjøre infusjonsvæsken	Infusjonsvæske, oppløsning Oppbevaringsbetingelser¹
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)	Opptil 72 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C) eller opptil 4 timer ved romtemperatur (9 °C – 25 °C)
Natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %)	Opptil 72 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C) eller opptil 8 timer ved romtemperatur (9 °C – 25 °C)
5 % glukose	Opptil 72 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C) eller opptil 8 timer ved romtemperatur (9 °C – 25 °C)

¹ For å sikre stabiliteten til legemidlet skal angitte oppbevaringstider ikke overskrides.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polivy 30 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning:

6 ml hetteglass (fargeløst type 1 glass) lukket med propp (fluororesinlaminat) og aluminiumsforsegling med en «flip-off» plasthette. Hetteglasset inneholder 30 mg polatuzumabvedotin. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

Polivy 140 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning:

20 ml hetteglass (fargeløst type 1 glass) lukket med propp (fluororesinlaminat) og aluminiumsforsegling med en «flip-off» plasthette. Hetteglasset inneholder 140 mg polatuzumabvedotin. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle forholdsregler

Polivy inneholder en cytotoxisk komponent. Skal administreres under oppsyn av en lege med erfaring i bruk av cytotoxiske stoffer. Rutiner for riktig håndtering og destruksjon av antineoplastiske og cytotoxiske legemidler skal benyttes.

Det rekonstituerte preparatet inneholder ingen konserveringsmidler og er kun ment til engangsbruk. Riktig aseptisk teknikk skal brukes ved håndtering av dette legemidlet.

Polivy må rekonstitueres med sterilt vann til injeksjonsvæsker og fortynnes i en infusjonspose for intravenøs bruk som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon, eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oppløsning til injeksjon eller 5 % glukose før administrering.

Den rekonstituerte oppløsningen og infusjonsvæsken skal ikke fryses eller eksponeres for direkte sollys.

Bruksanvisning for rekonstituering

- Polivy 30 mg: Bruk en steril sprøyte. Injisér langsomt 1,8 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker inn i hetteglasset med 30 mg Polivy for å få en oppløsning til engangsbruk som inneholder 20 mg/ml polatuzumabvedotin. Rett væskestrømmen fra sprøyten mot veggen av hetteglasset og ikke direkte inn i den lyofiliserte kaken.
- Polivy 140 mg: Bruk en steril sprøyte. Injisér langsomt 7,2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker inn i hetteglasset med 140 mg Polivy for å få en oppløsning til engangsbruk som inneholder 20 mg/ml polatuzumabvedotin. Rett væskestrømmen fra sprøyten mot veggen av hetteglasset og ikke direkte inn i den lyofiliserte kaken.
- Vend hetteglasset forsiktig til innholdet er fullstendig oppløst. Skal ikke ristes.
- Kontroller den rekonstituerte oppløsningen for misfarging eller partikler. Den rekonstituerte oppløsningen skal være fargeløs til svakt brun, klar til svakt opaliserende og fri for partikler. Bruk ikke den rekonstituerte oppløsningen dersom den er misfarget, uklar eller inneholder synlige partikler.

Bruksanvisning for fortynning

1. Polivy skal fortynnes til en sluttkonsentrasjon på 0,72-2,7 mg/ml i en infusjonspose for intravenøs bruk. Minimumsvolum er 50 ml, som inneholder natriumklorid 9 mg/ml oppløsning til injeksjon, natriumklorid 4,5 mg/ml oppløsning til injeksjon eller 5 % glukose.
2. Beregn mengde av den rekonstituerte oppløsningen på 20 mg/ml basert på den aktuelle dosen (se nedenfor):

$$\text{Total dose Polivy (ml) som fortynnes videre} = \frac{\text{Dose Polivy (mg/kg)} \times \text{Pasientens vekt (kg)}}{\text{Rekonstituert konsentrasjon i hetteglass (20 mg/ml)}}$$

3. Ved å bruke en steril sprøyte, trekk ut riktig mengde rekonstituert oppløsning fra hetteglasset med Polivy og fortynn det i infusjonsposen for intravenøs bruk. Destruer eventuell ubrukt oppløsning som er igjen i hetteglasset.
4. Bland innholdet i infusjonsposen forsiktig ved å sakte snu posen opp-ned. Skal ikke ristes.
5. Undersøk innholdet i infusjonsposen for partikler, og kast den dersom dette observeres.

Unngå å transportere den klargjorte infusjonsvæsken ettersom sterk risting kan føre til aggregering. Dersom den klargjorte infusjonsvæsken må transporteres, skal luft fjernes fra infusjonsposen. Transporten må begrenses til 30 minutter ved romtemperatur (9 °C – 25 °C) eller 24 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Dersom luften fjernes er det nødvendig å benytte et infusjonssett med en utluftingsventil for å sikre tilstrekkelig dosering under infusjonen. Total oppbevarings- pluss transporttid av det fortynnete produktet bør ikke overstige oppbevaringstidene spesifisert i tabell 7 (se pkt. 6.3).

Polivy må administreres via en separat infusjonsslange utstyrt med et sterilt integrert eller påsatt ikke-pyrogent filter med lav proteinbindingsgrad (0,2 eller 0,22 mikrometer porestørrelse), samt kateter.

Polivy er forlikelig med infusjonsposer for intravenøs bruk med kontaktmaterialer av polyvinylklorid (PVC) eller polyolefiner, slik som polyetylen (PE) og polypropylen. Det har heller ikke blitt observert uforlikeligheter med infusjonssett eller infusjonsmateriell med kontaktmaterialer av PVC, PE, polyuretan, polybutadien, akrylnitrilbutadienstyren, polykarbonat, polyeteruretan, fluorinert etylenpropylen eller polytetrafluoretylen og filtermembraner bestående av polyetersulfon eller polysulfon.

Destruksjon

Polivy er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1388/001
EU/1/19/1388/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. januar 2020

Dato for siste fornyelse: 3. desember 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for biologisk virkestoff

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Sveits

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Polivy 140 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
polatuzumabvedotin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 140 mg polatuzumabvedotin.
Etter rekonstituering inneholder hver ml 20 mg polatuzumabvedotin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Suksinsyre, natriumhydroksid, sukrose, polysorbat 20.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum
Skal ikke ristes

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteresken for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1388/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Polivy 140 mg pulver til konsentrat
polatuzumabvedotin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.v. etter rekonstituering og fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

140 mg

6. ANNET

Cytostatikum

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Polivy 30 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
polatuzumabvedotin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 30 mg polatuzumabvedotin.
Etter rekonstituering inneholder hver ml 20 mg polatuzumabvedotin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Suksinsyre, natriumhydroksid, sukrose, polysorbat 20.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum
Skal ikke ristes

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteresken for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1388/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Polivy 30 mg pulver til konsentrat
polatuzumabvedotin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.v. etter rekonstituering og fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 mg

6. ANNET

Cytostatikum

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Polivy 30 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning Polivy 140 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning polatuzumabvedotin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Polivy er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Polivy
3. Hvordan Polivy gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Polivy
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Polivy er og hva det brukes mot

Hva Polivy er

Polivy er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet «polatuzumabvedotin».

Det brukes alltid sammen med andre kreftmedisiner - se "Hvilke andre legemidler Polivy gis sammen med" nedenfor.

Hva Polivy brukes mot

Polivy brukes til å behandle en krefttype som heter «diffust storcellet B-celle lymfom», som ikke tidligere er behandlet.

Polivy brukes også til å behandle «diffust storcellet B-celle lymfom» som har kommet tilbake eller man ikke har blitt bedre

- etter minst én tidligere behandling, og
- når du ikke kan få stamcelletransplantasjon.

«Diffust storcellet B-celle lymfom» er en krefttype som kommer fra «B-lymfocytter», også kalt B-celler. Dette er en type blodceller.

Hvordan Polivy virker

Polivy består av et «monoklonalt antistoff» og et kreftdrepende stoff som heter «MMAE».

- Den «monoklonale antistoff»-delen av legemiddelet fester seg til et mål på B-cellene.
- Når legemiddelet er festet til B-cellene, vil «MMAE» frigjøres inne i B-cellene og drepe dem.

Hvilke andre legemidler Polivy gis sammen med

Polivy gis sammen med andre kreftlegemidler:

- rituksimab, cyklofosamid, doksorubicin og prednison for "diffust storcellet B-celle lymfom" som ikke tidligere er behandlet.
- rituksimab og bendamustin for "diffust storcellet B-celle lymfom" som har kommet tilbake eller man ikke har blitt bedre (etter minst én tidligere behandling - og når du ikke kan få stamcelletransplantasjon).

2. Hva du må vite før du får Polivy

Du skal ikke få Polivy

- dersom du er allergisk overfor polatuzumabvedotin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har en aktiv alvorlig infeksjon

Hvis noe av det over gjelder deg, skal du ikke få Polivy. Hvis du er usikker, snakk med lege eller sykepleier før du får Polivy.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får Polivy dersom noe av følgende gjelder deg (eller du er usikker):

- du har hatt hjerne- eller nerveproblemer, slik som:
 - hukommelsesproblemer
 - vanskeligheter med å bevege deg eller med følelsesansen i kroppen, som følelsen av prikking og stikking, svie, smerter og ubehag selv ved lett berøring
 - synsproblemer
- du har hatt leverproblemer
- du tror du har en infeksjon, eller har hatt langvarige eller gjentatte infeksjoner som f.eks. herpes (se "Infeksjoner" i avsnitt 4)
- du skal ha en vaksinasjon eller du vet du kan trenge en i nærmeste fremtid

Snakk med lege eller sykepleier før du får Polivy hvis noen av punktene over gjelder deg (eller om du er usikker).

Vær oppmerksom på følgende bivirkninger

Polivy kan forårsake noen alvorlige bivirkninger som du umiddelbart må fortelle om til legen din eller sykepleieren. Disse omfatter:

Benmargssuppresjon

Benmargssuppresjon er en tilstand der produksjonen av blodceller er nedsatt, noe som fører til færre røde blodceller, hvite blodceller og blodplater. Legen vil ta blodprøver for å undersøke antallet blodceller.

Fortell det til lege eller sykepleier umiddelbart dersom du:

- får frysninger eller skjelvninger
- har feber
- har hodepine
- føler deg trøtt
- føler deg svimmel
- ser blek ut

- har unormale blødninger, blåmerker under huden, blør unormalt lenge etter en blodprøve eller blør fra tannkjøttet.

Perifer nevropati

Fortell lege eller sykepleier umiddelbart dersom du har problemer med endret følsomhet i huden, spesielt i hender og føtter, slik som:

- nummenhet
- prikking
- brennende følelse
- smerter
- ubehag eller svakhet
- vansker med å gå.

Hvis du har hatt noen av disse symptomene før behandling med Polivy og opplever en endring av dem, fortell det til legen umiddelbart.

Hvis du har symptomer på perifer nevropati, kan det hende at legen reduserer dosen din.

Infeksjoner

Tegn og symptomer på infeksjoner varierer fra person til person. Fortell legen din eller sykepleieren umiddelbart dersom du får symptomer på en infeksjon, slik som:

- feber
- hoste
- brystsmerter
- trøtthet
- smertefullt utslett
- sår hals
- sviende smerte ved urinering
- følelse av svakhet og generell uvelhet.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML er en svært sjelden og livstruende infeksjon i hjernen. PML har oppstått hos én pasient som ble behandlet med Polivy i kombinasjon med bendamustin og et annet legemiddel som kalles obinutuzumab.

Fortell lege eller sykepleier umiddelbart dersom du har:

- hukommelsestap
- vanskeligheter med å snakke
- vanskeligheter med å gå
- problemer med synet.

Hvis du har hatt noen av disse symptomene før behandling med Polivy og opplever en endring av dem, fortell det til legen umiddelbart. Du kan ha behov for medisinsk behandling.

Tumorlysesyndrom

Under behandling kan noen personer utvikle unormale nivåer av enkelte stoffer (som kalium og urinsyre) i blodet. Dette skyldes den raske nedbrytningen av kreftceller og kalles «tumorlysesyndrom». Lege eller sykepleier vil ta blodprøver for å undersøke om du har denne tilstanden.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte-reaksjoner, allergiske eller anafylaktiske (mer alvorlig allergi) reaksjoner kan forekomme. Lege eller sykepleier vil sjekke bivirkninger under infusjonen og i 30 til 90 minutter etterpå. Hvis du opplever en alvorlig reaksjon, kan legen stoppe behandlingen med Polivy.

Levertoksisitet

Dette legemidlet kan forårsake betennelse eller skade på cellene i leveren, noe som påvirker leverens normale funksjon. Skadde leverceller kan lekket ut en høyere mengde av bestemte stoffer (leverenzymmer og bilirubin) i blodbanen. Dette kan oppdages ved blodprøver.

I de fleste tilfellene vil du ikke få noen symptomer, men fortell lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får:

- gulfarging av huden og det hvite i øyet ditt (gulsott).

Legen vil ta blodprøver for å undersøke leverfunksjonen din før og regelmessig under behandling.

Barn og ungdom

Dette legemidlet bør ikke brukes hos barn eller ungdom under 18 år. Dette skyldes at det ikke finnes noen informasjon om bruken i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Polivy

Andre medisiner og vaksiner

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer reseptfrie legemidler og naturlegemidler.

Snakk også med lege eller sykepleier dersom du skal ha en vaksine, eller vet at du snart vil trenge en vaksine.

Prevensjon (kvinner og menn)

Dersom du er kvinne i fertil alder, må du bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 9 måneder etter siste dose med Polivy.

Menn må bruke prevensjon under behandling og i minst 6 måneder etter siste dose med Polivy.

Graviditet

Det er viktig at du forteller legen din, før og under behandling, dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette er fordi Polivy kan påvirke helsen til barnet ditt. Ikke bruk dette legemidlet hvis du er gravid, med mindre legen har bestemt at nytten veier opp for den mulige risikoen for det ufødte barnet.

Amming

Du skal ikke amme mens du får Polivy og i minst 3 måneder etter siste dose fordi en mindre mengde Polivy kan gå over i morsmelken.

Fertilitet

Menn anbefales å få sædprøver bevart og lagret før behandling med dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Polivy har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykle, bruke verktøy eller maskiner.

- Hvis du får infusjonsrelaterte reaksjoner eller nerveskader, eller hvis du føler deg trøtt, svak eller svimmel (se avsnitt 4) skal du ikke kjøre, sykle eller bruke verktøy eller maskiner før reaksjonen stopper.

Se avsnitt 4 for mer informasjon om bivirkninger.

Polivy inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, er så godt som 'natriumfritt'.

3. Hvordan Polivy gis

Polivy gis under tilsyn av lege som har erfaring i å gi slik behandling.

Det gis som drypp inn i en vene (blodåre) over 90 minutter.

Hvor mye Polivy du får

Dosen av dette legemidlet avhenger av din kroppsvekt.

- Den vanlige startdosen er 1,8 mg for hver kilo av din kroppsvekt.
- Hvis du har perifer nevropati kan det hende at legen reduserer dosen din.

Hvor ofte gis Polivy?

- Hver syklus varer i 21 dager.
- Du vil få 6 behandlingssykluser av Polivy sammen med andre legemidler.

Hvilke andre legemidler gis Polivy sammen med?

- rituksimab, cyklofosamid, doksorubicin og prednison for "diffust storcellet B-celle lymfom" som ikke tidligere er behandlet, eller
- rituksimab og bendamustin for "diffust storcellet B-celle lymfom" som har kommet tilbake eller man ikke har blitt bedre (etter minst én tidligere behandling – og når du ikke kan få en stamcelletransplantasjon)

Dersom du går glipp av en dose med Polivy

- Hvis du glemmer en legetime må du få en ny time umiddelbart.
- For at behandlingen skal være effektiv er det viktig å ikke gå glipp av en dose.

Dersom du avbryter behandling med Polivy

Ikke avbryt behandlingen med Polivy med mindre du har diskutert dette med legen. Tilstanden din kan forverres ved å avbryte behandlingen.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger har blitt rapportert med dette legemidlet:

Alvorlige bivirkninger

Fortell lege eller sykepleier umiddelbart dersom du legger merke til en av følgende alvorlige bivirkninger – du kan ha behov for øyeblikkelig medisinsk behandling. Dette kan være nye symptomer eller en forandring av symptomer du allerede har.

- infusjonsrelaterte reaksjoner – legen vil følge deg opp for disse i 30-90 minutter etterpå
- feber og frysninger
- utslett/elveblest
- alvorlige infeksjoner
- lungeinfeksjon (pneumoni)
- herpesinfeksjon
- virusinfeksjoner
- øvre luftveisinfeksjon
- hudinfeksjon
- urinveisinfeksjon
- unormale blødninger eller blåmerker under huden
- hukommelsestap, problemer med å snakke, problemer med å gå eller problemer med synet
- gulfarging av huden eller det hvite i øynene
- kortpustethet og pustevansker

Andre bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever noen av bivirkningene nedenfor:

Svært vanlige: kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer

- lungebetennelse (pneumoni)
- rennende nese, nysing, sår hals og hoste (øvre luftveisinfeksjon)
- nummenhet, prikking, en brennende følelse, smerte, ubehag eller svakhet og/eller vansker med å gå (perifer nevropati)
- feber
- hoste
- oppkast
- diaré eller forstoppelse
- sårhet eller betennelse i munnen og/eller tarmen (slimhinnebetennelse)
- kvalme
- magesmerter
- trøtthet
- manglende appetitt
- vekttap
- infusjonsrelaterte reaksjoner
- forkjølelse
- hårtap
- endringer i blodprøver:
 - lave nivåer av alle typer hvite blodceller (kombinert)
 - lave nivåer av nøytrofiler (en type hvite blodceller) med eller uten feber
 - lavt nivå av blodplater (en type blodceller som hjelper blodet til å koagulere)
 - lave nivåer av røde blodceller (anemi)
 - lavt nivå av kalium i blodet (hypokalemi)

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- alvorlig infeksjon (sepsis)
- urinveisinfeksjon
- virusinfeksjoner
- herpesinfeksjon
- hudinfeksjoner
- betennelse (inflammasjon) i lungene
- kortpustethet og pustevansker
- svimmelhet
- væskeretensjon som forårsaker hevelser i bena eller hendene (perifert ødem)
- høyt nivå av transaminaser i blodet
- leddsmerter
- kløe
- frysninger
- utslett
- tørr hud
- muskelsmerter
- endringer vist i blodprøver:
 - redusert antall av alle blodceller (pancytopeni)
 - lave nivåer av lymfocytter (en type hvite blodceller)
 - lavt nivå av fosfat i blodet (hypofosfatemi)
 - lavt nivå av kalsium i blodet (hypokalsemi)
 - lavt nivå av albumin i blodet (hypoalbuminemi)
 - høyt nivå av lipase-enzym i blodet

Mindre vanlige: kan påvirke opptil 1 av 100 personer

- tåkesyn

Snakk med lege eller sykepleier dersom du merker noen av bivirkningene nevnt ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Polivy

Polivy vil oppbevares av helsepersonell ved sykehuset. Oppbevaringsbetingelser er som følger

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
- Skal ikke fryses.
- Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Polivy

- Virkestoffet er polatuzumabvedotin.
- Polivy 30 mg: Hvert hetteglass inneholder 30 milligram (mg) polatuzumabvedotin.
- Polivy 140 mg: Hvert hetteglass inneholder 140 milligram (mg) polatuzumabvedotin.
- Etter tilberedning inneholder hver milliliter (ml) 20 mg polatuzumabvedotin.
- Andre innholdsstoffer er suksinsyre, natriumhydroksid, sukrose, polysorbat 20. Se «Polivy inneholder natrium» under avsnitt 2.

Hvordan Polivy ser ut og innholdet i pakningen

Polivy (pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) er en hvit til svakt grå-hvit kake som er tilgjengelig i et hetteglass.

Hver pakning med Polivy inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Tilvirker

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

Irreferi għall-Irlanda

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Prosedyrer for riktig håndtering og kassering av legemidler mot kreft bør benyttes.

Bruksanvisning for rekonstituering

- Polivy 30 mg: Bruk en steril sprøyte. Injisér langsomt 1,8 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker inn i hetteglasset med 30 mg Polivy for å få en oppløsning til engangsbruk som inneholder 20 mg/ml polatuzumabvedotin. Rett væskestrømmen fra sprøyten mot veggen av hetteglasset og ikke direkte inn i den lyofiliserte kaken.
- Polivy 140 mg: Bruk en steril sprøyte. Injisér langsomt 7,2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker inn i hetteglasset med 140 mg Polivy for å få en oppløsning til engangsbruk som inneholder 20 mg/ml polatuzumabvedotin. Rett væskestrømmen fra sprøyten mot veggen av hetteglasset og ikke direkte inn i den lyofiliserte kaken.
- Vend hetteglasset forsiktig til innholdet er fullstendig oppløst. Skal ikke ristes.
- Kontroller den rekonstituerte oppløsningen for misfarging eller partikler. Den rekonstituerte oppløsningen skal være fargeløs til svakt brun, klar til svakt opaliserende og fri for partikler. Bruk ikke den rekonstituerte oppløsningen dersom den er misfarget, uklar eller inneholder synlige partikler.

Bruksanvisning for fortynning

- 1 Polivy må fortynnes til en sluttkonsentrasjon på 0,72 - 2,7 mg/ml i en infusjonspose for intravenøs bruk. Minimumsvolum er 50 ml, inneholdende natriumklorid 9 mg/ml oppløsning til injeksjon, eller natriumklorid 4,5 mg/ml oppløsning til injeksjon, eller 5 % glukose.
- 2 Beregn mengde av den rekonstituerte oppløsningen på 20 mg/ml basert på den nødvendige dosen (se nedenfor):

$$\text{Total dose Polivy (ml) som fortynnes videre} = \frac{\text{Dose Polivy (mg/kg)} \times \text{Pasientens vekt (kg)}}{\text{Rekonstituert konsentrasjon i hetteglass (20 mg/ml)}}$$

- 3 Ved å bruke en steril sprøyte, trekk ut riktig mengde rekonstituert oppløsning fra hetteglasset med Polivy og fortynn det i infusjonsposen for intravenøs bruk. Destruer eventuell ubrukt oppløsning som er igjen i hetteglasset.
- 4 Bland innholdet i infusjonsposen forsiktig ved å sakte snu posen opp-ned. Skal ikke ristes.
- 5 Undersøk innholdet i infusjonsposen for partikler, og kast den dersom dette observeres.

Rekonstituert oppløsning

Av mikrobiologiske hensyn bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart, vil oppbevaringstid og -betingelser før bruk være brukerens eget ansvar. Holdbarheten vil normalt ikke være lenger enn 24 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C), med mindre rekonstituering har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet har blitt vist i opptil 72 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C), og opptil 24 timer ved romtemperatur (9 °C – 25 °C).

Fortynnet oppløsning

Av mikrobiologiske hensyn bør den klargjorte infusjonsvæsken brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, vil oppbevaringstid og -betingelser før bruk være brukerens eget ansvar. Holdbarheten vil normalt ikke være lenger enn 24 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C), med mindre fortynning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Kjemisk og fysisk stabilitet av den klargjorte infusjonsvæsken har blitt demonstrert for oppbevaringstidene listet opp i tabell 1. Kast fortynnet oppløsning med Polivy dersom oppbevaringstiden overskrider grensene oppgitt i tabell 1.

Tabell 1 Oppbevaringstider der kjemisk og fysisk stabilitet av klargjort infusjonsvæske, oppløsning har blitt demonstrert

Fortynningsmiddel som brukes for å klargjøre infusjonsvæsken	Infusjonsvæske, oppløsning Oppbevaringsbetingelser¹
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)	Opptil 72 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C) eller opptil 4 timer ved romtemperatur (9 °C – 25 °C)
Natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %)	Opptil 72 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C) eller opptil 8 timer ved romtemperatur (9 °C – 25 °C)
5 % glukose	Opptil 72 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C) eller opptil 8 timer ved romtemperatur (9 °C – 25 °C)

¹ For å sikre stabiliteten til legemidlet skal angitte oppbevaringstider ikke overskrides.