

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Polivy 30 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Polivy 140 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Polivy 30 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 30 mg polatuzumab vedotin.

Efter beredning innehåller varje ml 20 mg polatuzumab vedotin.

Polivy 140 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 140 mg polatuzumab vedotin.

Efter beredning innehåller varje ml 20 mg polatuzumab vedotin.

Polatuzumab vedotin är ett antikropps-konjugat sammansatt av den antimetotiska substansen monometyl-auristatin E (MMAE), kovalent konjugerat till en CD79b-riktad monoklonal antikropp (rekombinant humaniserad immunoglobulin G1 (IgG1), som produceras i ovarieceller från kinesisk hamster med rekombinant DNA-teknik).

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till gråvitt frystorkat pulver (pulverkaka).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Polivy i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (R-CHP) är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL).

Polivy i kombination med bendamustin och rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med relapserande/refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som inte är kandidater för hematopoetisk stamcellstransplantation.

4.2 Dosering och administreringsätt

Polivy får endast administreras under noga övervakning av sjukvårdspersonal med erfarenhet av diagnos och behandling av cancerpatienter.

Dosering

Diffust storcelligt B-cellslymfom

Tidigare obehandlade patienter

Den rekommenderade dosen av Polivy är 1,8 mg/kg och ges som en intravenös infusion var 21:e dag i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (R-CHP) under 6 cykler. Polivy, rituximab, cyklofosfamid och doxorubicin kan administreras i valfri ordning på dag 1 efter administrering av prednison. Prednison administreras på dag 1-5 i varje cykel. I cykel 7 och 8 ges rituximab som monoterapi.

För dosering av de kemoterapeutiska medel som ges i kombination med Polivy till patienter med tidigare obehandlat DLBCL hänvisas till respektive produktresumé.

Relapserande eller refraktära patienter

Den rekommenderade dosen av Polivy är 1,8 mg/kg kroppsvikt, och ges som en intravenös infusion var 21:e dag i kombination med bendamustin och rituximab under 6 cykler. Polivy, bendamustin och rituximab kan administreras i valfri ordning på dag 1 i varje cykel. Vid administrering med Polivy är den rekommenderade dosen av bendamustin 90 mg/m² per dag på dag 1 och dag 2 i varje cykel och den rekommenderade dosen av rituximab är 375 mg/m² på dag 1 i varje cykel. På grund av begränsad klinisk erfarenhet av patienter som behandlas med 1,8 mg/kg Polivy med en total dos på >240 mg, rekommenderas det att inte överstiga dosen 240 mg/cykel.

Tidigare obehandlade och relapserande eller refraktära patienter

Om inte premedicinering redan givits, ska premedicinering med antihistamin och antipyretika ges till patienter före administrering av Polivy.

Försenade eller missade doser

Om en planerad dos av Polivy missats, ska den ges så snart som möjligt. Administreringsschemat ska anpassas för att upprätthålla ett 21-dagars intervall mellan doserna.

Dosjusteringar

Infusionshastigheten för Polivy ska minskas eller infusionen avbrytas om patienten utvecklar en infusionsrelaterad reaktion. Infusionen av Polivy ska avbrytas omedelbart om patienten får en livshotande reaktion och därefter inte återupptas.

Möjliga dosjusteringar av Polivy är olika för patienter med tidigare obehandlat DLBCL och förpatienter med relapserande eller refraktär sjukdom.

För dosjustering för att hantera perifer neuropati (avsnitt 4.4), se tabell 1 nedan.

Tabell 1 Dosjusteringar av Polivy vid perifer neuropati (PN)

Indikation	Svårhetsgrad av perifer neuropati (PN) på dag 1 i någon cykel	Dosjustering
Tidigare obehandlat DLBCL	Grad 2 ^a	<p>Sensorisk neuropati:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Minska dosen av Polivy till 1,4 mg/kg. • Om grad 2 kvarstår eller återkommer på dag 1 i en efterföljande cykel, sänk Polivy till 1,0 mg/kg. • Om dosen redan är 1,0 mg/kg och grad 2 uppstår på dag 1 i en efterföljande cykel, avsluta Polivy-behandlingen. <p>Motorisk neuropati:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avvakta med Polivy-behandling tills förbättring till grad ≤ 1. • Starta om Polivy i nästa cykel med 1,4 mg/kg. • Om dosen redan är 1,4 mg/kg och grad 2 uppstår på dag 1 i en efterföljande cykel, avvakta med Polivy-behandling tills förbättring till grad ≤ 1. Starta om Polivy med 1,0 mg/kg. • Om dosen redan är 1,0 mg/kg och grad 2 uppstår på dag 1 i en efterföljande cykel, avsluta Polivy-behandlingen. <p>Vid samtidig sensorisk och motorisk neuropati, följ de strängaste rekommendationerna ovan.</p>
	Grad 3 ^a	<p>Sensorisk neuropati:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avvakta med Polivy-behandling tills förbättring till grad ≤ 2. • Sänk Polivy till 1,4 mg/kg. • Om dosen redan är 1,4 mg/kg, sänk Polivy till 1,0 mg/kg. Om dosen redan är 1,0 mg/kg, avsluta Polivy-behandlingen. <p>Motorisk neuropati:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avvakta med Polivy-behandling tills förbättring till grad ≤ 1. • Starta om Polivy i nästa cykel med 1,4 mg/kg. • Om dosen redan är 1,4 mg/kg och grad 2-3 uppstår, avvakta med Polivy-behandling tills förbättring till grad ≤ 1. Starta om Polivy med 1,0 mg/kg. • Om dosen redan är 1,0 mg/kg och grad 2-3 uppstår, avsluta Polivy-behandlingen. <p>Vid samtidig sensorisk och motorisk neuropati, följ de strängaste rekommendationerna ovan.</p>
	Grad 4	Avsluta Polivy-behandlingen

Indikation	Svårhetsgrad av perifer neuropati (PN) på dag 1 i någon cykel	Dosjustering
R/R DLBCL	Grad 2-3	<p>Avvakta med Polivy-behandling tills förbättring till grad ≤ 1.</p> <p>Om återhämtning till grad ≤ 1 sker på eller före dag 14, starta om behandlingen med Polivy med en permanent reducerad dos på 1,4 mg/kg.</p> <p>Om en tidigare dosreduktion till 1,4 mg/kg har skett, avbryt Polivy-behandlingen.</p> <p>Om inte återhämtning till grad ≤ 1 skett på eller före dag 14, avsluta Polivy-behandlingen.</p>
	Grad 4	Avsluta Polivy-behandlingen

^a Administrering av R-CHP kan fortsätta.

För dosjustering för att hantera myelosuppression (avsnitt 4.4), se tabell 2 nedan.

Tabell 2 Dosjusteringar av Polivy, kemoterapi och rituximab för att hantera myelosuppression

Indikation	Svårhetsgrad av myelosuppression på dag 1 i någon cykel	Dosjustering ¹
Tidigare obehandlat DLBCL	Grad 3-4 Neutropeni	<p>Avvakta med all behandling tills ANC återgår till >1000/μl.</p> <p>Om ANC återgår till >1000/μl på eller före dag 7, fortsätt all behandling utan ytterligare dosreduktioner.</p> <p>Om ANC återgår till >1000/μl efter dag 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • starta om all behandling med en dosreduktion av cyklofosamid och/eller doxorubicin med 25-50%. • om cyklofosamid och/eller doxorubicin redan har sänkts med 25%, överväg att sänka det ena eller båda läkemedlen till 50%.
	Grad 3-4 Trombocytopeni	<p>Avvakta med all behandling tills blodplättarna återhämtar sig till >75000/μl.</p> <p>Om nivån av blodplättar återhämtar sig till >75000/μl på eller före dag 7, fortsätt all behandling utan dosreduktioner.</p> <p>Om nivån av blodplättar återhämtar sig till >75000/μl efter dag 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • starta om all behandling; överväg en dosreduktion av cyklofosamid och/eller doxorubicin med 25-50%. • om cyklofosamid och/eller doxorubicin redan har sänkts med 25%, överväg att sänka det ena eller båda läkemedlen till 50%.
R/R DLBCL	Grad 3-4 Neutropeni ¹	<p>Avvakta med all behandling tills ANC återgår till >1000/μl.</p> <p>Om ANC återgår till >1000/μl på eller före dag 7, fortsätt all behandling utan ytterligare dosreduktioner.</p> <p>Om ANC återgår till >1000/μl efter dag 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • starta om all behandling med en dosreduktion av bendamustin från 90 mg/m² till 70 mg/m² eller 70 mg/m² till 50 mg/m². • om bendamustin redan dosreducerats till 50 mg/m², avsluta all behandling.
	Grad 3 -4 Trombocytopeni ¹	<p>Avvakta med all behandling tills blodplättarna återhämtar sig till >75000/μl.</p> <p>Om nivån av blodplättar återhämtar sig till >75000/μl på eller före dag 7, fortsätt all behandling utan dosreduktioner.</p> <p>Om nivån av blodplättar återhämtar sig till >75000/μl efter dag 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • starta om all behandling med en dosreduktion av bendamustin från 90 mg/m² till 70 mg/m² eller 70 mg/m² till 50 mg/m². • om bendamustin redan dosreducerats till 50 mg/m², avsluta all behandling.

¹Om den primära orsaken beror på lymfom behöver dosen av bendamustin möjligen inte reduceras.

* ANC: absolut neutrofil

För dosjusteringar för att hantera infusionsrelaterade reaktioner (avsnitt 4.4), se tabell 3 nedan.

Tabell 3 Dosjusteringar av Polivy vid infusionsrelaterade reaktioner (IRR)

Indikation	Svårighetsgrad av IRR på dag 1 i någon cykel	Dosmodifiering
Tidigare obehandlat och R/R DLBCL	Grad 1–3 IRR	<p>Avbryt infusionen av Polivy och ge symtomlindrande behandling.</p> <p>Vid första uppträdandet av grad 3 av väsande andning, bronkospasm eller urtikaria ska behandling med Polivy avbrytas permanent..</p> <p>Vid återkommande fall av grad 2 av väsande andning eller urtikaria, eller av något återkommande grad-3-symtom ska behandling med Polivy avbrytas permanent.</p> <p>I övriga fall kan, efter fullständig återhämtning från symptom, infusionen återupptas med en halvering av den ursprungliga infusionshastigheten. Vid avsaknad av infusionsrelaterade symptom kan infusionshastigheten gradvis ökas med 50 mg/timme var 30:e minut.</p> <p>Vid nästa cykel infunderas Polivy under 90 minuter. Om inga infusionsrelaterade reaktioner uppstår kan efterföljande infusioner administreras under 30 minuter. Premedicinering ska ges före varje cykel.</p>
	Grad 4 IRR	<p>Avbryt infusionen med Polivy omedelbart. Ge symtomlindrande behandling. Behandling med Polivy avbryts permanent.</p>

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering av Polivy är nödvändig hos patienter ≥ 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Polivy är nödvändig hos patienter med kreatininclearance (KrCl) >30 ml/min. En rekommenderad dos har inte fastställts för patienter med KrCl <30 ml/min på grund av begränsade data.

Nedsatt leverfunktion

Administrering av Polivy hos patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning (bilirubin högre än $1,5 \times$ övre normalvärdet (ULN) ska undvikas).

Ingen dosjustering av startdosen för Polivy krävs för patienter med mild leverfunktionsnedsättning (bilirubin högre än ULN till lägre än eller upp till $1,5 \times$ ULN eller aspartattransaminas [ASAT] högre än ULN).

I en studerad population med mild leverfunktionsnedsättning (definierad som ASAT eller ALAT $>1,0$ till $2,5 \times$ ULN eller totalbilirubin $>1,0$ till $1,5 \times$ ULN), sågs en ökning på inte mer än 40% av exponeringen av okonjugerat MMAE, vilket inte bedömdes vara kliniskt signifikant.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Polivy är avsett för intravenös användning.

Den initiala dosen av Polivy ska ges som en intravenös infusion under 90 minuter. Patienterna ska övervakas för överkänslighet/infusionsrelaterade reaktioner under infusionen och i minst 90 minuter efter den initiala dosen har avslutats.

Om den tidigare infusionen tolererats väl kan efterföljande infusioner av Polivy administreras under 30 minuter. Patienten ska övervakas under infusionen och i minst 30 minuter efter avslutad infusion.

Polivy måste beredas och spädas aseptiskt under överinseende av sjukvårdspersonal. Den ska administreras som en intravenös infusion med hjälp av en särskild infusions slang utrustad med ett sterilt, icke-pyrogener, lågproteinbindande, inbyggt eller monterat filter (0,2 eller 0,22 mikrometer porstorlek) och kateter. Polivy får inte administreras som intravenös stöddos eller bolusinjektion.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Polivy innehåller en cytotoxisk komponent som är kovalent bunden till den monoklonala antikroppen. Följ anvisningar om korrekt beredning och destruktion (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Aktiva allvarliga infektioner (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet för biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Myelosuppression

Allvarlig och svår neutropeni samt febril neutropeni har rapporterats hos patienter som behandlats med Polivy så tidigt som i första behandlingscykeln. Profylaktisk administrering av granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) krävdes vid den kliniska utvecklingen och ska övervägas. Trombocytopeni av grad 3, grad 4 eller vid anemi kan också inträffa vid behandling med Polivy. Fullständig blodstatus ska monitoreras före varje dos av Polivy. Mer frekvent övervakning av laboratorieresultat och/eller uppskjutande eller avbrytande av Polivy ska övervägas för patienter med neutropeni av grad 3 eller grad 4 och/eller vid trombocytopeni (se avsnitt 4.2).

Perifer neuropati (PN)

PN har rapporterats hos patienter som behandlats med Polivy så tidigt som i första behandlingscykeln och risken ökar med sekventiella doser. Patienter med redan existerande PN kan uppleva försämring av detta tillstånd. PN som rapporterats vid behandling med Polivy är övervägande sensorisk PN. Emellertid har även motor- och sensorimotorisk PN rapporterats. Patienterna ska övervakas för symptom på PN såsom hypoestesi, hyperestesi, parestesi, dysestesi, neuropatisk smärta, brännande

känsla, muskelsvaghet eller gångstörning. Patienter som upplever ny eller en försämring av PN kan kräva en senareläggning, dosminskning eller avbrytande av behandlingen med Polivy (se avsnitt 4.2).

Infektioner

Allvarliga, livshotande eller dödliga infektioner, inklusive opportunistiska infektioner, såsom pneumoni (inklusive *pneumocystis jirovecii* och övrig fungoral pneumoni), bakteriemi, sepsis, herpesinfektion och cytomegalovirusinfektion har rapporterats hos patienter som behandlats med Polivy (se avsnitt 4.8). Reaktivering av latenta infektioner har rapporterats. Patienterna ska övervakas noggrant under behandlingen för tecken på bakterie-, svamp- eller virusinfektioner och kontakta sjukvården om tecken eller symtom uppträder. Antiinfektiv profylax ska övervägas under hela behandlingstiden med Polivy. Polivy ska inte ges vid en aktiv svår infektion. Polivy och eventuell samtidig kemoterapi ska avbrytas hos patienter som utvecklar allvarliga infektioner.

Humant immunbristvirus (HIV)

Polivy har inte utvärderats hos patienter med HIV. Avseende samtidig administrering av CYP3A-hämmare, se avsnitt 4.5.

Immunisering

Levande eller levande försvagade vacciner ska inte ges samtidigt med behandlingen. Studier har inte utförts på patienter som nyligen fått levande vacciner.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML har rapporterats vid behandling med Polivy (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas noggrant för nya eller förvärrade neurologiska, kognitiva eller beteendeförändringar som tyder på PML. Polivy och eventuell samtidig kemoterapi ska avvaktas om PML misstänks och permanent avbrytas om diagnosen är bekräftad.

Tumörlyssyndrom (TLS)

Patienter med stor tumörbörda och snabbt prolifererande tumör kan ha ökad risk för TLS. Lämpliga åtgärder/profylax i enlighet med lokala riktlinjer ska vidtas före behandling med Polivy. Patienter ska övervakas noga för TLS under behandling med Polivy.

Infusionsrelaterade reaktioner (IRR)

Polivy kan orsaka IRR, inklusive allvarliga fall. Fördröjda IRR har inträffat så sent som 24 timmar efter Polivyadministrering. Ett antihistamin och antipyretikum ska administreras innan Polivy ges och patienter ska hållas under noggrann uppsikt under infusionen. Om en IRR uppstår, avbryt infusionen och vidta nödvändiga medicinska åtgärder (se avsnitt 4.2).

Embryo-fostertoxicitet

Baserat på verkningsmekanism och prekliniska studier kan Polivy vara skadligt för fostret när det administreras till gravida kvinnor (se avsnitt 5.3). Gravida kvinnor ska informeras om risk för fostret.

Fertila kvinnor rekommenderas att använda effektivt preventivmedel under behandling med Polivy och i minst 9 månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.6). Manliga patienter med kvinnliga partners i fertil ålder ska rekommenderas att använda effektivt preventivmedel under behandling med Polivy och i minst 6 månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

Fertilitet

I prekliniska studier har polatuzumab vedotin visat på testikeltoxicitet och kan försämra manlig reproduktiv förmåga och fertilitet (se avsnitt 5.3). Därför ska män som behandlas med Polivy rådas att lämna spermprov för förvaring innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.6).

Äldre

Av 435 tidigare obehandlade DLBCL-patienter som behandlades med Polivy i kombination med R-CHP i studie GO39942 var 227 (52,2%) ≥ 65 års ålder. Allvarliga biverkningar hos patienter ≥ 65 förekom med en incidens på 39,2% medan incidensen hos patienter < 65 år var 28,4%. En liknande incidens av allvarliga biverkningar sågs hos äldre patienter i behandlingsarmen med R-CHOP.

Av 151 tidigare behandlade DLBCL-patienter som behandlades med Polivy i kombination med bendamustin och rituximab (BR) i studie GO29365 var 103 (68%) ≥ 65 års ålder. Patienter i åldern ≥ 65 hade liknande incidens av allvarliga biverkningar (55%) som patienter i åldern < 65 (56%). Kliniska studier med Polivy inkluderade inte tillräckligt antal patienter i åldern ≥ 65 år för att fastställa om de svarar annorlunda jämfört med yngre patienter.

Levertoxicitet

Allvarliga fall av levertoxicitet som överensstämde med hepatocellulär skada, inklusive förhöjda transaminaser och/eller bilirubin, har inträffat hos patienter som behandlats med Polivy (se avsnitt 4.8). Tidigare leversjukdom, förhöjda leverenzymvärden innan behandlingen inleds samt samtidig behandling med andra läkemedel kan öka risken. Leverenzymmer och bilirubinnivån ska övervakas (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika kliniska läkemedelsinteraktionsstudier med polatuzumab vedotin hos människor har utförts.

Läkemedelsinteraktioner med samtidig användning av andra läkemedel som är CYP3A4-hämmare, substrat eller inducerare och andra läkemedel som är P-gp-hämmare

Baserat på fysiologiska farmakokinetiska (PBPK) modellsimuleringar av MMAE som frigörs från polatuzumab vedotin kan starka CYP3A4- och P-gp-hämmare (t ex ketokonazol) öka arean under koncentration-tidskurvan (AUC) för okonjugerat MMAE med 48%. Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare. Patienter som samtidigt får starka CYP3A4-hämmare (t ex boceprevir, klaritromycin, cobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) ska monitoreras noggrant för tecken på toxicitet.

Okonjugerat MMAE förväntas inte förändra AUC för samtidigt administrerade läkemedel som är CYP3A4-substrat (t ex midazolam).

Starka CYP3A4-inducerare (t ex rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, johannesört [*Hypericum perforatum*]) kan minska exponeringen för okonjugerat MMAE.

Läkemedelsinteraktioner med rituximab, bendamustin, cyklofosfamid och doxorubicin i kombination med polatuzumab vedotin

Samtidig administrering med polatuzumab vedotin påverkar inte farmakokinetiken för rituximab, bendamustin cyklofosfamid och doxorubicin. Samtidig behandling med rituximab är förknippat med en ökning av antikroppskonjugerad MMAE (acMMAE) plasma AUC med 24% och en minskning av okonjugerad MMAE plasma AUC med 37%, baserat på populationsfarmakokinetisk analys. AUC i plasma för acMMAE och okonjugerat MMAE för Polivy plus R-CHP överensstämmer med andra studier av Polivy. Ingen dosjustering krävs.

Bendamustin påverkar inte acMMAE och okonjugerad MMAE plasma AUC.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska rekommenderas att använda effektivt preventivmedel under behandling med polatuzumab vedotin och i minst 9 månader efter sista dosen.

Män

Manliga patienter med kvinnliga partners i fertil ålder ska rekommenderas att använda effektivt preventivmedel under behandling med polatuzumab vedotin och i minst 6 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga data för gravida kvinnor som använder Polivy. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Baserat på verkningsmekanismen och prekliniska studier kan polatuzumab vedotin vara skadligt för fostret då det ges till en gravid kvinna. För kvinnor i fertil ålder ska graviditetstest utföras före behandling. Polivy rekommenderas inte under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel, såvida inte den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om polatuzumab vedotin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för spädbarn som ammas kan inte uteslutas. Kvinnor ska sluta amma under behandling med Polivy och i minst 3 månader efter den sista dosen.

Fertilitet

I prekliniska studier har polatuzumab vedotin resulterat i toxicitet i testiklar och kan försämra reproduktiv funktion och fertilitet hos män (se avsnitt 5.3).

Därför ska män som ska behandlas med detta läkemedel rådas att lämna spermaprov för förvaring innan behandlingen inleds. Män som behandlas med Polivy ska avrådas från att medverka till en graviditet under behandlingen och upp till 6 månader efter sista dosen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Polivy har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. IRR, PN, trötthet och yrsel kan uppstå under behandling med Polivy (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Polivy har utvärderats hos 435 patienter i studie GO39942 (POLARIX).

Biverkningarna som beskrivs i avsnitt 4.8 identifierades:

- under behandling och uppföljning av tidigare obehandlade DLBCL-patienter från den pivotala kliniska studien GO39942 (POLARIX), som fick Polivy plus R-CHP (n=435) eller R-CHOP (n=438). I gruppen som fick Polivy plus R-CHP fick 91,7% 6 cykler med Polivy medan 88,5% av patienterna i R-CHOP-gruppen fick 6 cykler med vinkristin.

Hos tidigare obehandlade DLBCL-patienter behandlade med Polivy plus R-CHP:

- De mest frekvent rapporterade ($\geq 30\%$) biverkningarna hos patienter behandlade med Polivy plus R-CHP för tidigare obehandlat DLBCL var perifer neuropati (52,9%), illamående (41,6%), neutropeni (38,4%) och diarré (30,8%).
- Allvarliga biverkningar rapporterades hos 24,1% av patienterna som behandlades med Polivy plus R-CHP.
- De vanligaste allvarliga biverkningar som rapporterades hos $\geq 5\%$ var febril neutropeni (10,6%) och pneumoni (5,3%).
- Biverkningen som ledde till att behandlingen avbröts hos $>1\%$ av patienterna behandlade med Polivy plus R-CHP var pneumoni (1,1%).

Säkerheten för Polivy har utvärderats hos 151 patienter i studie GO29365. Biverkningarna som beskrivs i avsnitt 4.8 identifierades:

- under behandling och uppföljning av tidigare behandlade DLBCL-patienter (n=151) från den pivotala kliniska prövningen GO29365. Detta inkluderar patienter i "run-in"-fasen (n = 6), randomiserade patienter (n = 39), och "extension"-kohortpatienterna (n=106) som fick Polivy plus BR jämfört med randomiserade patienter (n = 39) som enbart fick BR. Patienter i behandlingsarmarna fick en median av 5 behandlingscykler medan randomiserade patienter i den jämförande behandlingsarmen fick en median av tre behandlingscykler.

Hos tidigare behandlade DLBCL-patienter behandlade med Polivy plus BR:

- De mest frekvent rapporterade ($\geq 30\%$) biverkningarna (oavsett grad) hos patienter som behandlades med Polivy plus BR för tidigare behandlad DLBCL var neutropeni (45,7%), diarré (35,8%), illamående (33,1%), trombocytopeni (32,5%), anemi (31,8%) och perifer neuropati (30,5%).
- Allvarliga biverkningar rapporterades hos 41,7% av patienterna som behandlades med Polivy plus BR.
- De vanligaste allvarliga biverkningar som rapporterades hos $\geq 5\%$ av patienterna var febril neutropeni (10,6%), sepsis (9,9%), pneumoni (8,6%) och pyrexia (7,9%).
- Biverkningen som ledde till att behandlingen avbröts hos $>5\%$ av patienterna som behandlades med Polivy plus BR var trombocytopeni (7,9%).

Sammanfattande tabell av biverkningar från kliniska studier

Biverkningarna hos 586 patienter behandlade med Polivy redovisas i tabell 4. Biverkningarna är uppdelade efter MedDRA organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), mycket sällsynta ($<1/10\ 000$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4 Tabell över biverkningar hos patienter som behandlats med Polivy i kliniska studier

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	pneumoni ^a , övre luftvägsinfektion

Vanliga	sepsis ^a , herpesvirusinfektion ^a , cytomegalovirusinfektion, urinvägsinfektion ^c
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Vanliga	lymfopeni, pancytopeni
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	hypokalemi, minskad aptit
Vanliga	hypokalcemi, hypoalbuminemi
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	perifer neuropati
Vanliga	yrsel
Ögon	
Mindre vanliga	dimsyn ^b
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	hosta
Vanliga	pneumonit, dyspné ^c
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	diarré, illamående, förstoppning, kräkningar, mukosit ^c , magsmärtor
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	alopeci ^c
Vanliga	klåda (pruritus), hudinfektioner ^c , hudutslag ^c , torr hud ^c
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	artralgi, myalgi ^c
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	pyrexia, fatigue, asteni
Vanliga	perifert ödem ^c , frossa
Undersökningar	
Mycket vanliga	viktminskning
Vanliga	transaminasökning, lipasökning ^b , hypofosfatemi
Skador, förgiftning och behandlingskomplikationer	
Mycket vanliga	infusionsrelaterad reaktion

^a Biverkningar kopplade till dödlig utgång

^b Biverkningar som endast observerats vid relapsande eller refraktärt DLBCL.

^c Biverkningar som endast observerats vid tidigare obehandlat DLBCL.

De förtecknade biverkningar observerades vid både tidigare obehandlat DLBCL och relapsande eller refraktärt DLBCL utom de med fotnoter.

Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar: inga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Myelosuppression

I den placebokontrollerade studien GO39942 (POLARIX) avbröt 0,5% av patienterna i behandlingsarmen med Polivy plus R-CHP studiebehandlingen på grund av neutropeni. I behandlingsarmen med R-CHOP avbröt ingen patient studiebehandlingen på grund av neutropeni. Fall av trombocytopeni ledde till att studiebehandlingen avbröts hos 0,2% av patienterna i Polivy plus R-CHP-armen jämfört med ingen patient i R-CHOP-armen. Ingen patient avbröt behandlingen på grund av anemi i varken Polivy plus R-CHP-armen eller R-CHOP-armen.

I den öppna studien GO29365 avbröt 4% av patienterna i behandlingsarmarna med Polivy i plus BR Polivy-behandlingen på grund av neutropeni jämfört med 2,6% av patienterna i BR-armen som avbröt behandling på grund av neutropeni. Fall av trombocytopeni ledde till att behandlingen avbröts hos 7,9% av patienterna i Polivy plus BR-armarna och 5,1% av patienterna i BR-armen. Inga patienter avbröt behandling på grund av anemi varken i Polivy plus BR-armarna eller BR-armen. I behandlingsarmarna med Polivy plus BR rapporterades neutropeni, trombocytopeni och anemi av grad 3 eller högre hos 40,4%, 25,8% respektive 12,6% av patienterna.

Perifer neuropati (PN)

I den placebokontrollerade studien GO39942 (POLARIX) rapporterades PN av grad 1, 2 och 3 hos 39,1%, 12,2% respektive 1,6% av patienterna i behandlingsarmen med Policy plus R-CHP. I R-CHOP-armen rapporterades PN av grad 1, 2 och 3 hos 37,2%, 15,5% respektive 1,1% av patienterna. Inga fall av PN av grad 4-5 rapporterades i varken Polivy plus R-CHP-armen eller R-CHOP-armen. 0,7% av patienterna avbröt studiebehandlingen i Polivy plus R-CHP-armen på grund av PN jämfört med 2,3% i R-CHOP-armen. Hos 4,6% av patienterna i Polivy plus R-CHP-armen sänktes dosen av studiebehandlingen på grund av PN jämfört med hos 8,2% i R-CHOP-armen. I Polivy plus R-CHP-armen var mediantiden till debut av första fallet av PN 2,27 månader jämfört med 1,87 månader i R-CHOP-armen. Fall av PN hade avklingat hos 57,8% av patienterna i Polivy plus R-CHP-armen vid det kliniska brytdatumet jämfört med hos 66,9% i R-CHOP-armen. Mediantiden till återhämtning av perifer neuropati var 4,04 månader i Polivy plus R-CHP-armen jämfört med 4,6 månader i R-CHOP-armen.

I den öppna studien GO29365 rapporterades PN av grad 1 och grad 2 hos 15,9% respektive 12,6% av patienterna i behandlingsarmen med Polivy plus BR. I BR-armen rapporterades PN av grad 1 och grad 2 hos 2,6% respektive 5,1% av patienterna. En händelse av PN av grad 3 rapporterades i armarna med Polivy plus BR och inga patienter rapporterade händelser av PN i BR-armen. Inga händelser av PN av grad 4-5 rapporterades varken i Polivy plus BR-armarna eller i BR-armen. Behandlingen med Polivy avbröts hos 2,6% av patienterna på grund av PN och 2,0% av patienterna fick dosreducerad Polivy på grund av PN. Inga patienter i BR-armen avbröt behandlingen eller krävde dosreduktion på grund av PN. För Polivy plus BR-armarna var mediantiden till debut av första händelsen av PN 1,6 månader och 39,1% av patienterna med PN-händelser rapporterade en återgång av besvär.

Infektioner

I den placebokontrollerade studien GO39942 (POLARIX) rapporterades infektioner, inklusive pneumoni och andra typer av infektioner, hos 49,7% av patienterna i Polivy plus R-CHP-armen och hos 42,7% av patienterna i R-CHOP-armen. Infektioner av grad 3-4 förekom hos 14,0% av patienterna i Polivy plus R-CHP-armen och hos 11,2% av patienterna i R-CHOP-armen. I Polivy plus R-CHP-armen rapporterades allvarliga infektioner hos 14,0% av patienterna och dödliga infektioner rapporterades hos 1,1% av patienterna. I R-CHOP-armen rapporterades allvarliga infektioner hos 10,3% av patienterna och infektioner med dödlig utgång rapporterades hos 1,4% av patienterna. 7 patienter (1,6%) i Polivy plus R-CHP-armen avbröt behandlingen på grund av infektion jämfört med 10 patienter (2,3%) i R-CHOP-armen.

I den öppna studien GO29365 rapporterades infektioner, inklusive pneumoni och andra typer av infektioner, hos 48,3% av patienterna i Polivy plus BR-armarna och 51,3% av patienterna i BR-armen. I Polivy plus BR-armarna rapporterades allvarliga infektioner hos 27,2% av patienterna och infektioner med dödlig utgång rapporterades hos 6,6% av patienterna. I BR-gruppen rapporterades

allvarliga infektioner hos 30,8% av patienterna och infektioner med dödlig utgång rapporterades hos 10,3% av patienterna. Fyra patienter (2,6%) i Polivy plus BR-armarna avbröt behandlingen på grund av infektion jämfört med 2 patienter (5,1%) i BR-armen.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

I den placebokontrollerade studien GO39942 (POLARIX) rapporterades inga fall av PML.

I den öppna studien GO29365 inträffade ett fall av PML, med dödlig utgång, hos en patient som behandlades med Polivy i kombination med bendamustin och obinutuzumab. Denna patient hade tre tidigare behandlingar som inkluderade anti-CD20-antikroppar.

Levertoxicitet

I den placebokontrollerade studien GO39942 (POLARIX) rapporterades levertoxicitet hos 10,6% av patienterna i Polivy plus R-CHP-armen och hos 7,3% av patienterna i R-CHOP-armen. I Polivy plus R-CHP-armen var de flesta händelserna av grad 1-2 (8,7%); fall av grad 3 rapporterades hos 1,8% av patienterna. Inga fall av grad 4 eller 5 förekom. Händelser med allvarlig levertoxicitet rapporterades hos 1 patient (0,2%) och var reversibla.

I en annan studie rapporterades två fall av allvarlig levertoxicitet (hepatocellulär skada och leversteatos) som var reversibla.

Gastrointestinal toxicitet

I den placebokontrollerade studien GO39942 (POLARIX) rapporterades fall av gastrointestinal toxicitet hos 76,1% av patienterna i Polivy plus R-CHP-armen jämfört med hos 71,9% av patienterna i R-CHOP-armen. De flesta händelserna var av grad 1-2, och fall av grad ≥ 3 rapporterades hos 9,7% av patienterna i Polivy plus R-CHP-armen jämfört med hos 8,2% av patienterna i R-CHOP-armen. De vanligaste händelserna med gastrointestinal toxicitet var illamående och diarré.

I den öppna studien GO29365 rapporterades fall av gastrointestinal toxicitet hos 72,8% av patienterna i Polivy plus BR-armarna jämfört med hos 66,7% av patienterna i BR-armen. De flesta händelserna var av grad 1-2 och händelser av grad 3-4 rapporterades hos 16,5% av patienterna i Polivy plus BR-armarna jämfört med hos 12,9% av patienterna i BR-armen. De vanligaste händelserna med gastrointestinal toxicitet var diarré och illamående.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet av överdosering i humana kliniska studier. Den högsta dosen som hittills testats är 2,4 mg/kg administrerad som en intravenös infusion, och den var associerad med en högre frekvens och svårighetsgrad av perifer neuropati (PN). Vid händelse av överdosering ska infusionen omedelbart avbrytas och patienten övervakas noggrant.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel; andra antineoplastiska medel; monoklonala antikroppar

ATC-kod: L01FX14

Verkningsmekanism

Polatuzumab vedotin är ett CD79b-riktat antikropps-konjugat som företrädesvis avger en potent anti-mitotisk substans (monometyl-auristatin E eller MMAE) till B-celler, vilket resulterar i dödande av maligna B-celler. Polatuzumab vedotinmolekylen består av MMAE kovalent bundet till en humaniserad immunoglobulin G1 monoklonal antikropp via en klyvbar bindning. Den monoklonala antikroppen binder med hög affinitet och selektivitet till CD79b, en komponent på cellytan i B-cellsreceptorn. CD79b-uttryck är begränsat till normala celler inom B-cells-stammen (med undantag för plasmaceller) och maligna B-celler; det uttrycks i > 95% av diffust storcelligt B-cellslymfom. Vid bindning av CD79b, internaliseras polatuzumab vedotin snabbt och bindningen klyvs av lysosomala proteaser för att möjliggöra intracellulär tillförsel av MMAE. MMAE binder till mikrotubuli och dödar delande celler genom att hämma celledelningen och inducera apoptos.

Farmakodynamiska effekter

Hjärtelektrofysiologi

Polatuzumab vedotin förlängde inte det genomsnittliga QTc-intervallet i någon kliniskt relevant utsträckning baserat på EKG-data från två öppna studier på patienter med tidigare behandlade B-cell-maligniteter vid rekommenderad dosering.

Klinisk effekt och säkerhet

Tidigare obehandlat DLBCL

Effekten av Polivy utvärderades i en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (POLARIX, GO39942) på 879 patienter med tidigare obehandlat DLBCL.

Deltagarna var i åldern 18-80 år och hade IPI-riskpoäng på 2-5 och en ECOG performance status på 0-2. Histologier inkluderade DLBCL (utan närmare specifikation (UNS), aktiverade B-celler (ABC), B-celler från germinalcentrum (GCB), HGBL (UNS, dubbelträff, trippelträff) och andra undertyper av storcelligt B-cellslymfom (EBV-positivt, T-cellsrikt/histiocytrikt). Patienterna hade inte känt CNS-lymfom eller perifer neuropati grad > 1.

Patienterna randomiserades 1:1 till att få Polivy plus R-CHP eller R-CHOP i sex 21-dagarscykler följt av två ytterligare cykler med enbart rituximab i båda armarna. Patienterna stratifierades efter IPI-riskpoäng (2 kontra 3-5), förekomst eller frånvaro av bulkig sjukdom (lesion $\geq 7,5$ cm) och geografisk region.

Polivy administrerades intravenöst i dosen 1,8 mg/kg på dag 1 i cykel 1-6. R-CHP eller R-CHOP administrerades med början dag 1 i cykel 1-6 följt av enbart rituximab på dag 1 i cykel 7-8. Doserna i vardera behandlingsarm administrerades enligt följande:

- Polivy + R-CHP-armen: Polivy 1,8 mg/kg, rituximab 375 mg/m², cyklofosamid 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², och prednison 100 mg/dag, på dag 1-5 i varje cykel, peroralt.
- R-CHOP-armen: rituximab 375 mg/m², cyklofosamid 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m², och prednison 100 mg/dag, på dag 1-5 i varje cykel, peroralt.

De två behandlingsarmarna var generellt väl balanserade vad gäller demografi och sjukdomskaraktäristika vid studiestart. Medianåldern var 65 år (intervall 19 till 80 år), 53,6% av patienterna var vita och 53,8% var män. 43,8% hade bulkig sjukdom, 38,0% hade IPI-riskpoäng 2, 62,0% hade IPI-riskpoäng 3-5 och 88,7% hade sjukdom i stadium 3 eller 4. 211 patienter hade inte något rapporterat resultat för ursprungscell (cell-of-origin, COO). I populationen med utvärderingsbar COO (n=668) hade 33,1% av patienterna ABC-liknande DLBCL och 52,7% av patienterna hade GCB-liknande DLBCL enligt genuttrycksprofilering.

Studiens primära effektmått var prövarbedömd progressionsfri överlevnad. Medianduration för uppföljningen var 28,2 månader. Effekresultaten sammanfattas i tabell 5 och figur 1.

Tabell 5 Sammanfattning av effekt hos patienter med tidigare obehandlat DLCBL från studien GO39942 (POLARIX)

	Polivy + R-CHP n=440	R-CHOP n=439
Primärt effektmått		
Progressionsfri överlevnad ^{1,*}		
Antal (%) patienter med händelser	107 (24,3%)	134 (30,5%)
HR (95% KI)	0,73 [0,57; 0,95]	
p-värde ^{3,**}	0,0177	
2-års PFS-estimat (%)	76,7	70,2
[95% KI]	[72,65; 80,76]	[65,80; 74,61]
Viktiga sekundära effektmått		
Händelsefri överlevnad (EFS _{eff}) ¹		
Antal (%) patienter med händelse	112 (25,5%)	138 (31,4%)
HR [95% KI]	0,75 [0,58; 0,96]	
p-värde ^{3,**}	0,0244	
Objektiv responsfrekvens (ORR) vid behandlingens slut ²		
Responders (%) (CR, PR)	376 (85,5%)	368 (83,8%)
Skillnad i responsfrekvens (%) [95% KI]	1,63 [-3,32; 6,57]	
Komplett responsfrekvens (%) (CR) ^{2,*}		
Responders (%)	343 (78,0%)	325 (74,0%)
Skillnad i responsfrekvens (%) [95% KI]	3,92 [-1,89; 9,70]	
Partiell respons (%) (PR)	33 (7,5%)	43 (9,8%)
95% KI Clopper-Pearson	[5,22; 10,37]	[7,18; 12,97]

BICR: Blindad oberoende central granskning; KI: Konfidensintervall; HR: Hazardkvot; PFS: Progressionsfri överlevnad; EFS_{eff}: Effekt avseende händelsefri överlevnad: används för att spegla EFS-händelser som beror på effekt och definieras som tid från dagen för randomisering till första förekomst av något av följande: sjukdomsprogression/relaps, död av någon orsak, av prövaren insatt annan lymfombehandling än den som specificeras i protokollet (NALT) på grund av annat effekterelaterat skäl än sjukdomsprogression/relaps, om biopsi togs efter behandlingens slut och var positiv för kvarvarande sjukdom oavsett om NALT initierades eller ej; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1) Prövarbedömd

2) BICR-bedömd

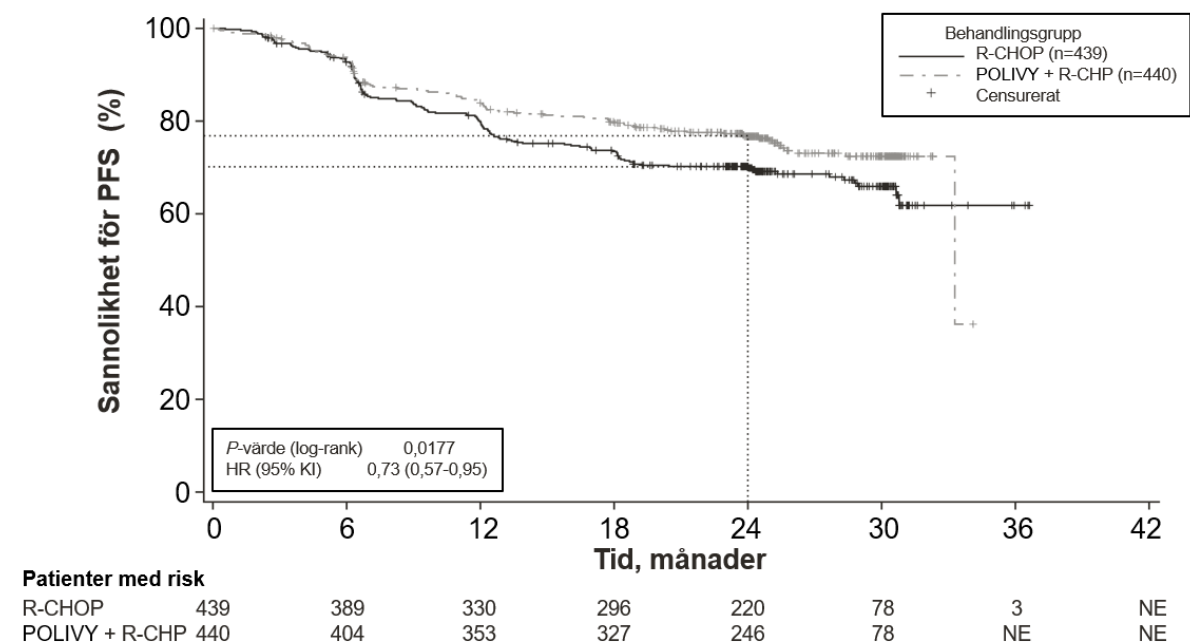
3) Log-ranktest, stratifierat

*Per Lugano 2014 responskriterier

**Stratifierat efter IPI (2 kontra 3-5), förekomst eller frånvaro av bulkig sjukdom, geografi

Vid interimanalysen var det sekundära effektmåttet OS inte moget och skiljde sig inte statistiskt [stratifierad hazardkvot 0,94 (95% KI, 0,65; 1,37); p=0,7524].

Figur 1 Kaplan-Meierkurva över prövarbedömd progressionsfri överlevnad (PFS) i studien GO39942 (POLARIX)



Relapserande eller refraktärt DLBCL

Effekten av Polivy utvärderades i en internationell, öppen multicenterstudie (GO29365) som inkluderade en randomiserad kohort av 80 patienter med tidigare behandlad DLBCL. Patienter randomiserades 1:1 för behandling med Polivy i kombination med BR eller enbart BR under sex 21-dagarscykler. Patienterna stratifierades efter responsduration för tidigare behandling till ≤ 12 månader eller >12 månader.

Lämpliga patienter var inte kvalificerade kandidater för autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) eller hade recidiv eller refraktär sjukdom efter att ha fått minst en tidigare behandling med systemisk kemoterapi. Studien exkluderade patienter med tidigare allogent HSCT, lymfom i centrala nervsystemet, transformerat indolent lymfom, grad 3b av follikulärt lymfom (FL), betydande kardiovaskulär sjukdom eller lungsjukdom, aktiva infektioner, ASAT eller alanintransaminas (ALAT) $>2,5 \times$ ULN eller totalbilirubin $\geq 1,5 \times$ ULN, kreatinin $>1,5 \times$ ULN (eller KrCl <40 ml/min) om inte orsakad av underliggande lymfom.

Polivy gavs intravenöst med en dos på 1,8 mg/kg administrerat på dag 2 i cykel 1 och på dag 1 i cykel 2-6. Bendamustin administrerades intravenöst dagligen med en dos på 90 mg/m² dag 2 och 3 i cykel 1 och dag 1 och 2 i cykel 2-6. Rituximab administrerades med en dos på 375 mg/m² på dag 1 i cykel 1-6.

Bland de 80 patienter som randomiserades för behandling med Polivy i kombination med BR (n = 40) eller enbart BR (n = 40) var majoriteten vita (71%) och män (66%). Medianåldern var 69 år (intervall: 30-86 år). Sextiofyra av 80 patienter (80%) hade ECOG performance status (PS) på 0-1 och 14 av 80 patienter (18%) hade ECOG PS på 2. Majoriteten av patienterna (98%) hade DLBCL, inte annat specificerat (NOS). Sammantaget hade 48% av patienterna aktiverad B-cell (ABC) DLBCL och 40% hade germinalcenter B-cellsliknande (GCB) DLBCL. De primära skälen till att patienterna inte var kandidater till HSCT inkluderade ålder (40%), otillräckligt svar på konsoliderande behandling (26%) och tidigare misslyckat transplantationsresultat (20%). Medianantalet av tidigare terapier var 2 (intervall: 1-7), med 29% (n=23) som fått en tidigare terapi, 25% (n=20) som fått 2 tidigare terapier och 46% (n=37) som fått 3 eller flera tidigare terapier. Alla utom en patient i Polivy+BR-armen i den randomiserade fas II studien var behandlingsnaiva till bendamustin. 80% av patienterna hade refraktär sjukdom. För patienter som fick polatuzumab vedotin plus BR där antalet CD3+ lymfocyter utvärderades, var det absoluta antalet CD3+ lymfocyter > 200 celler/ μ l hos 95%, 79% respektive 83%

av patienterna analyserade före behandling (n=134), vid avslutad behandling (n=72) och 6 månader efter avslutad behandling (n=18).

Studiens primära effektmått var komplett respons (complete response, CR) vid behandlingens slut (6-8 veckor efter dag 1 i cykel 6 eller sista studiebehandling) som bedömts med PET-CT av en oberoende granskningskommitté (Independent Review Committee, IRC).

Tabell 6 Sammanställning över effekt hos patienter med tidigare behandlad DLBCL från studie GO29365

	Polivy + bendamustin + rituximab n = 40	Bendamustin + rituximab n = 40
	Medianvärde för observationstid 22 månader	
Primärt effektmått		
Komplett responsfrekvens* (IRC-bedömd) vid End of treatment**		
Responders (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Skillnad i responsfrekvens (%) [95% KI]	22,5 [2,6; 40,2]	
p-värde (CMH chikvadrattest***)	0,0261	
Viktiga sekundära och exploratoriska effektmått		
Responsduration (INV-bedömd)		
Antal patienter inkluderade i analysen	28	13
Antal (%) patienter med händelser	17 (60,7)	11 (84,6)
Medianvärde responsduration (95% KI), månader	10,3 (5,6; NE)	4,1 (2,6; 12,7)
HR [95% KI]	0,44 [0,20; 0,95]	
p-värde (log-rank test, stratifierat***)	0,0321	
Komplett responsfrekvens* (INV-bedömd) vid End of Treatment**		
Responders (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Skillnad i responsfrekvens (%) [95% KI]	30,0 [9,5; 47,4]	
p-värde (CMH chikvadratfördelning***)	0,0036	
Komplett respons (%) (CR)	17 (42,5)	6 (15,0)
Skillnad i responsfrekvens (%) [95% KI]	27,5 [7,7; 44,7]	
p-värde (CMH chikvadrattest***)	0,0061	
Partiell respons (%) (PR)	2 (5,0)	1 (2,5)
95% KI Clopper-Pearson	[0,6; 16,9]	[0,06; 13,2]
Bästa totala responsfrekvens* (INV-bedömd)		
Responders (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Skillnad i responsfrekvens (%) [95% KI]	37,5 [15,6; 54,7]	
Total respons (%) (CR)	23 (57,5)	8 (20,0)
95% KI Clopper-Pearson	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]
Partiell 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: Komplet respons; DOR: Responsduration; HR: Hazardkvot (Hazard Ratio); INV: Prövare (investigator); IRC: Oberoende granskningskommitté (Independent Review Committee); NE: Går ej att utvärdera (Not evaluable); PR: Partiellt svar

*Per modifierade Lugano 2014 kriterier: Bekräftelse av benmarg med PET-CT total respons krävdes. Det krävdes att PET-CT partiell respons uppfyllde både PET-CT kriterier och CT kriterier.

**6-8 veckor efter dag 1 i cykel 6 eller den sista studiebehandlingen

*** Stratifiering avseende responsduration för tidigare behandling (≤ 12 månader jämfört med > 12 månader)

Total överlevnad (OS) var ett explorativt effektmått som inte var kontrollerat för typ 1-fel. Median OS i Polivy plus BR armen var 12,4 månader (95% KI: 9,0, NE) jämfört med 4,7 månader (95% KI: 3,7, 8,3) i kontrollarmen. Ojusterat estimat för OS HR var 0,42. Vid beräkning av påverkan från kovariater vid studiestart justerades OS HR till 0,59. Kovariater inkluderade primär refraktär status, antal tidigare behandlingslinjer, IPI och tidigare stamcellstransplantation.

Prövarbedömd progressionsfri överlevnad (PFS) var ett explorativt effektmått som inte var kontrollerat för typ 1-fel. Median PFS i Polivy plus BR armen var 7,6 månader (95% KI: 6,0, 17,0) jämfört med 2,0 månader (95% KI: 1,5, 3,7) i kontrollarmen. Ojusterat estimat för PFS HR var 0,34.

Immunogenicitet

Liksom med alla terapeutiska proteiner finns möjligheten att patienter som behandlas med polatuzumab vedotin utvecklar immunsvar. I studierna GO39442 (POLARIX) och GO29365 testades 1,4 % (6/427) respektive 5,2% (12/233) av patienterna positivt för antikroppar mot polatuzumab vedotin, varav ingen var positiv för neutraliserande antikroppar. På grund av det begränsade antalet patienter positiva för anti-polatuzumab-vedotin antikroppar kan inga slutsatser dras avseende en potentiell effekt av immunogenicitet vad gäller effekt eller säkerhet.

Analysresultat av immunogenicitet är högst beroende av flera faktorer innefattande analyskänslighet och specificitet, analysmetodik, provhantering, tidpunkt för provuppsamling, samtidig medicinering och bakomvarande sjukdom. Av dessa skäl kan jämförelse av förekomsten av antikroppar mot polatuzumab vedotin med förekomsten av antikroppar mot andra produkter vara vilseledande.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Polivy i alla undergrupper av den pediatrika populationen för behandling av mogna B-cell-neoplasmer (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Plasma exponeringen av antikroppskonjugerad MMAE (acMMAE) ökade dosproportionellt inom dosintervallet 0,1 till 2,4 mg/kg polatuzumab vedotin. Efter den första dosen 1,8 mg/kg polatuzumab vedotin var medelvärdet av den maximala koncentrationen (C_{max}) av acMMAE 803 (\pm 233) ng/ml och arean under koncentrations-tidskurvan från tid noll till oändlighet (AUC_{inf}) var 1860 (\pm 966) ng/ml x dag. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys ökade AUC för acMMAE i cykel 3 med cirka 30% över AUC i cykel 1 och uppnådde mer än 90% av AUC i cykel 6. Den terminala halveringstiden vid cykel 6 var ungefär 12 dagar (95% konfidensintervall, KI var 8,1-19,5 dagar) för acMMAE. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var den predikterade acMMAE-koncentrationen i slutet av cykel 6 cirka 80% av det teoretiska steady-statevärdet.

Exponering av okonjugerad MMAE, den cytotoxiska komponenten av polatuzumab vedotin, ökade dosproportionellt i dosintervallet 0,1 till 2,4 mg/kg av polatuzumab vedotin. Plasmakoncentrationerna för MMAE följde formations-hastighetsbegränsad kinetik. Efter första dosen med 1,8 mg/kg polatuzumab vedotin var C_{max} 6,82 (\pm 4,73) ng/ml, tiden till maximal plasmakoncentration var ungefär 2,5 dagar och den terminala halveringstiden är cirka 4 dagar. Plasmaexponeringar av icke-konjugerad MMAE är <3% av exponeringar för acMMAE. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys ses en minskning av okonjugerad MMAE-exponering (AUC) i plasma efter upprepade dosering var tredje vecka.

Baserat på populationsfarmakokinetiska simuleringar predikterar en post hoc-analys att exponering av okonjugerad MMAE ökar med högst 55% för patienter med kroppsvikt över 100 kg.

Absorption

Polivy administreras som en intravenös infusion. Inga studier har utförts med andra administreringsvägar.

Distribution

Den estimerade centrala distributionsvolymen för populationen av acMMAE var 3,15 l, vilket approximerade plasmavolymen. *In vitro* är MMAE måttligt bundet (71-77%) till humana plasmaproteiner. MMAE fördelar sig inte signifikant i humana röda blodkroppar *in vitro*; blod/plasmakvoten är 0,79 till 0,98.

In vitro-data indikerar att MMAE är ett P-gp-substrat men inte en hämmare av P-gp vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Metabolism

Polatuzumab vedotin förväntas genomgå katabolism i patienter, vilket resulterar i produktion av små peptider, aminosyror, icke-konjugerad MMAE och icke-konjugerade MMAE-relaterade kataboliter. Nivåer av MMAE-metaboliter har inte mätts i humanplasma.

In vitro-studier indikerar att MMAE är ett substrat till CYP3A4/5, men inducerar inte viktiga CYP-enzym. MMAE är en svag tidsberoende hämmare av CYP3A4/5, men inhiberar inte CYP3A4/5 kompetitivt i kliniskt relevanta koncentrationer.

MMAE inhiberar inte CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6.

Eliminering

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys elimineras konjugatet (acMMAE) huvudsakligen genom icke-specifikt linjärt clearance med ett värde på 0,9 l/dag. *In vivo*-studier på råttor doserade med polatuzumab vedotin (radioaktivmärkning på MMAE) visar att huvuddelen av radioaktiviteten utsöndras i avföring och minoriteten av radioaktiviteten utsöndras i urinen.

Pediatrik population

Inga studier har utförts för att undersöka farmakokinetiken för polatuzumab vedotin hos den pediatrika populationen (<18 år).

Äldre

Ålder hade ingen effekt på farmakokinetiken för acMMAE och icke-konjugerad MMAE baserat på populationsfarmakokinetiska analyser med patienter i åldrarna 19-89 år. Ingen signifikant skillnad observerades i farmakokinetiken för acMMAE och icke-konjugerad MMAE bland patienter <65 år (n=394) och patienter ≥ 65 år (n=495) baserat på populationsfarmakokinetiska analyser.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med milt (KrCL 60-89 ml/min, n=361) eller måttligt (KrCL 30-59 ml/min, n=163) nedsatt njurfunktion, är acMMAE- och okonjugerade MMAE-exponeringar liknande hos patienter med normal njurfunktion (KrCL ≥ 90 ml/min, n=356), baserat på populationsfarmakokinetiska analyser. Det finns otillräckliga data för att bedöma effekterna av svårt nedsatt njurfunktion (KrCL 15-29 ml/min, n=4) på farmakokinetiken. Inga data finns tillgängliga för patienter med njursjukdom i slutstadiet och/eller som får dialys.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild nedsättning av leverfunktionen [ASAT eller ALAT >1,0 till $2,5 \times$ ULN eller totalbilirubin >1,0 till $1,5 \times$ ULN], n=133], är acMMAE-exponeringar liknande medan icke-konjugerat AMA AUC är högst 40% högre jämfört med patienter med normal leverfunktion (n=737), baserat på populationsfarmakokinetiska analyser.

Det finns otillräckliga data för att bedöma inverkan av måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > $1,5-3 \times$ ULN, n=11) på farmakokinetiken. Begränsade data finns tillgängliga för patienter med svårt nedsatt leverfunktion eller levertransplantation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Systemisk toxicitet

Hos både råttor och cynomolgusapor, var de mest framträdande systemiska toxiciteterna som associerades med administrering av MMAE och polatuzumab vedotin reversibel benmärgstoxicitet och associerade effekter på perifera blodceller.

Genotoxicitet

Inga specifika mutagenicitetsstudier har utförts med polatuzumab vedotin. MMAE var inte mutagent i bakteriell omvänd mutationsanalys (Ames-test) eller L5178Y muslymfom framåt drivande mutationsanalys.

MMAE var genotoxisk i en studie med råttors benmärgsmikronukleus troligen genom en aneugenisk mekanism. Denna mekanism överensstämmer med den farmakologiska effekten av MMAE som ett mikrotubuli-förstörande medel.

Karcinogenicitet

Inga specifika karcinogenicitetsstudier har utförts med polatuzumab vedotin och/eller MMAE.

Nedsatt fertilitet

Inga specifika fertilitetsstudier på djur har utförts med polatuzumab vedotin. Resultaten av en 4-veckors toxicitetsstudie hos råttor indikerar emellertid att polatuzumab vedotin kan försämra manlig reproduktionsfunktion och fertilitet. Testikulär sädesledardegeneration var inte reversibelt efter en sexveckors behandlingsfri period och korrelerade med minskad testikelvikt och totalfynden vid obduktion, som visade små och/eller mjuka testiklar hos hanar givna ≥ 2 mg/kg.

Reproduktionstoxicitet

Inga specifika teratogenicitetsstudier på djur har utförts med polatuzumab vedotin. Emellertid behandlades dräktiga råttor med MMAE i dosen 0,2 mg/kg vilket orsakade fosterdöd och missbildningar (inklusive utskjutande tunga, malroterade extremiteter, gastroschisis och agnati) hos fostren. Systemisk exponering (AUC) hos råttor med en dos på 0,2 mg/kg MMAE är cirka 50% av AUC hos patienter som fick den rekommenderade dosen på 1,8 mg/kg Polivy var 21: e dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bärnstenssyra
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Sackaros

Polysorbat 20 (E 432)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas eller spädas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.2 Hållbarhet

Öppnad flaska

30 månader

Beredd lösning:

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den beredda lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är det den som administrerar som är ansvarig för (in-use) förvaringstider och förhållanden före förbrukning och det är normalt inte längre än 24 timmar i kylskåp (2°C – 8°C), såvida inte beredning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Kemisk och fysikalisk (in-use) stabilitet i den beredda lösningen har visats i upp till 72 timmar i kylskåp (2°C - 8°C) och upp till 24 timmar vid rumstemperatur (9°C – 25°C).

Utspädd lösning:

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den färdiga infusionslösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är det den som administrerar som är ansvarig för (in-use) förvaringstider och förhållanden före förbrukning och det är normalt inte längre än 24 timmar i kylskåp (2°C – 8°C), såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Kemisk och fysikalisk stabilitet av den färdiga infusionslösningen har påvisats under de tidsperioder som anges i tabell 6. Den beredda lösningen måste kastas om förvaringstiden överstiger gränserna som anges i tabell 6.

Tabell 7 Hållbarhetstider för vilka kemisk och fysisk stabilitet hos den färdiga infusionslösningen har påvisats

Spädningsmedel som använts för att bereda infusionsvätska	Infusionsvätska lagringsförhållanden¹
Natriumklorid 9 mg/ml (0.9%)	Upp till 72 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C) eller upp till 4 timmar vid rumstemperatur (9 °C-25 °C)
Natriumklorid 4.5 mg/ml (0.45%)	Upp till 72 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C) eller upp till 8 timmar vid rumstemperatur (9 °C-25 °C)
5% Glukos	Upp till 72 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C) eller upp till 8 timmar vid rumstemperatur (9 °C-25 °C)

¹ För att säkerställa produktstabilitet ska inte angiven lagringstid överskridas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polivy 30 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning:

6 ml injektionsflaska (färglöst typ I-glas) försluten med en propp (fluororesinlaminat), med en aluminiumförsegling med flip-off-lock av plast, som innehåller 30 mg polatuzumab vedotin. Förpackningsstorlek, en injektionsflaska.

Polivy 140 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning:

20 ml injektionsflaska (färglöst typ I-glas) försluten med en propp (fluororesinlaminat), med en aluminiumförsegling med flip-off-lock av plast, som innehåller 140 mg polatuzumab vedotin.

Förpackningsstorlek, en injektionsflaska.

6.7 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna försiktighetsåtgärder

Polivy innehåller en cytotoxisk komponent och ska administreras under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av cytotoxiska ämnen. Anvisningar om korrekt hantering och destruktion av antineoplastiska och cytotoxiska läkemedel ska användas.

Den beredda produkten innehåller inget konserveringsmedel och är endast avsedd för engångsbruk. Korrekt aseptisk teknik ska genomgående följas vid hantering av detta läkemedel.

Polivy måste beredas med sterilt vatten för injektion och spädas i en intravenös infusionspåse innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning, eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45%) injektionslösning eller 5% glukos före administrering.

Den rekonstituerade lösningen och infusionslösningen får inte frysas eller utsättas för direkt solljus.

Instruktioner för beredning

- Polivy 30 mg: Använd en steril spruta, injicera långsamt 1,8 ml sterilt vatten för injektion i 30 mg Polivy-injektionsflaskan för att erhålla en singeldos-lösning innehållande 20 mg/ml polatuzumab vedotin. Rikta vätskan mot flaskans vägg och inte direkt på den frystorkade pulverkakan.
- Polivy 140 mg: Använd en steril spruta, injicera långsamt 7,2 ml sterilt vatten för injektion i 140 mg Polivy-injektionsflaskan för att erhålla en singeldos-lösning innehållande 20 mg/ml polatuzumab vedotin. Rikta vätskan mot flaskans vägg och inte direkt på den frystorkade pulverkakan.
- Snurra injektionsflaskan försiktigt tills pulvret är upplöst. Skaka inte.
- Inspektera den beredda lösningen med avseende på missfärgningar och partiklar. Den beredda lösningen ska vara färglös till lätt brunaktig, klar till lätt opaliserande och fri från synliga partiklar. Använd inte den beredda lösningen om den är missfärgad, grumlig eller innehåller synliga partiklar.

Instruktioner för spädning

1. Polivy måste spädas till en slutlig koncentration av 0,72-2,7 mg/ml i en intravenös infusionspåse med en minsta volym på 50 ml innehållande 9 mg/ml natriumklorid injektionslösning, 4,5 mg/ml natriumklorid injektionslösning eller 5% glukos.

- Bestäm volymen av 20 mg/ml beredd lösning som behövs baserat på den dos som krävs (se nedan):

$$\text{Total dos Polivy (ml) som ska spädas ytterligare} = \frac{\text{Polivy dos (mg/kg)} \times \text{kroppsvikt (kg)}}{\text{Koncentration i injektionsflaskan av beredd lösning (20 mg/ml)}}$$

- Dra ut den önskade volymen beredd lösning från injektionsflaskan med Polivy med en steril spruta och späd i den intravenösa infusionspåsen. Kasta oanvänd lösning som finns kvar i injektionsflaskan.
- Blanda försiktigt den intravenösa infusionspåsen genom att vända den långsamt. Får ej skakas.
- Inspektera den intravenösa infusionspåsen med avseende på partiklar och kassera vid partikelförekomst.

Undvik transport av den färdiga infusionslösningen, eftersom påfrestningar vid rörelse kan leda till ihopklumpning (aggregering). Om den färdiga infusionen ska transporteras, ta ur luften ur infusionspåsen och begränsa transporten till 30 minuter vid rumstemperatur (9°C - 25°C) eller 24 timmar i kylskåpstemperatur (2°C - 8°C). Om luft avlägsnas krävs ett infusionsaggregat med en ventilerad spike för att säkerställa korrekt dosering under infusionen. Den totala förvarings- och transporttiden för produkten efter spädning ska inte överstiga förvaringstiden som specificeras i tabell 7 (se avsnitt 6.3).

Polivy måste administreras med hjälp av en särskilt infusions slang utrustad med ett sterilt, icke-pyrogent, lågproteinbindande, inbyggt eller monterat filter (0,2 eller 0,22 mikrometer porstorlek) och kateter.

Polivy är kompatibelt med intravenösa infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC) eller polyolefiner, såsom polyeten (PE) och polypropen. Dessutom har inga inkompatibiliteter observerats mellan infusionsset eller infusionshjälpmedel med material av PVC, PE, polyuretan, polybutadien, akrylnitrilbutadienstyren, polykarbonat, polyeteruretan, fluorerad etylenpropylen, eller polytetrafluoretylen och med filtermembran som består av polyetersulfon eller polysulfon.

Avfall

Polivy är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 januari 2020
Datum för den senaste förnyelsen: 3 december 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Schweiz

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsssats

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

B VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1 LÄKEMEDLETS NAMN**

Polivy 140 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
polatuzumab vedotin

2 DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 140 mg polatuzumab vedotin. Efter beredning innehåller varje ml 20 mg polatuzumab vedotin.

3 FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

bärnstenssyra, natriumhydroxid, sackaros och polysorbat 20.

4 LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5 ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter beredning och spädning
Läs bipacksedeln före användning.

6 SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7 ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt
Får ej skakas

8 UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9 SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.
Ljuskänsligt

10 SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1388/001

13 TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Sats

14 ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15 BRUKSANVISNING****16 INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17 UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18 UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1 LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Polivy 140 mg pulver till koncentrat
polatuzumab vedotin
Intravenös användning

2 ADMINISTRERINGSSÄTT

i.v efter beredning och spädning

3 UTGÅNGSDATUM

EXP

4 TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5 MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

140 mg

6 ÖVRIGT

Cytotoxiskt

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1 LÄKEMEDLETS NAMN**

Polivy 30 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
polatuzumab vedotin

2 DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 30 mg polatuzumab vedotin. Efter beredning innehåller varje ml 20 mg polatuzumab vedotin.

3 FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

bärnstenssyra, natriumhydroxid, sackaros och polysorbat 20.

4 LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5 ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter beredning och spädning
Läs bipacksedeln före användning

6 SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7 ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt
Får ej skakas

8 UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9 SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.
Ljuskänsligt

10 SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1388/002

13 TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Sats

14 ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15 BRUKSANVISNING****16 INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17 UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18 UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1 LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Polivy 30 mg pulver till koncentrat
polatuzumab vedotin
Intravenös användning

2 ADMINISTRERINGSSÄTT

i.v. efter beredning och spädning

3 UTGÅNGSDATUM

EXP

4 TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5 MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 mg

6 ÖVRIGT

Cytotoxiskt

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Polivy 30 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning Polivy 140 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning polatuzumab vedotin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Polivy är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Polivy
3. Hur du använder Polivy
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Polivy ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Polivy är och vad det används för

Vad Polivy är

Polivy är ett cancerläkemedel som innehåller det aktiva ämnet polatuzumab vedotin.

Det används alltid tillsammans med andra cancerläkemedel – se nedan ”Vilka andra läkemedel ges Polivy tillsammans med”.

Vad används Polivy för

Polivy används för att behandla ”diffust storcelligt B-cellslymfom” som aldrig har behandlats förut.

Polivy används också för att behandla ”diffust storcelligt B-cellslymfom” som har kommit tillbaka eller som inte blivit bättre:

- efter minst en tidigare behandling,
- och när du inte kan få en stamcellstransplantation.

”Diffust storcelligt B-cellslymfom” är en cancerform som kommer från ”B-lymfocyter” som även kallas B-celler. Dessa är en typ av blodceller.

Hur fungerar Polivy?

Polivy innehåller en så kallad monoklonal antikropp och en substans som kan döda cancerceller som kallas ”MMAE”.

- Den ”monoklonala antikroppsdelen” av läkemedlet fastnar på ett mål på B-cellerna.
- Då det fastnat på B-cellerna frigörs läkemedlet ”MMAE” in i B-cellerna och dödar dem.

Vilka andra läkemedel ges Polivy tillsammans med

Polivy ges i kombination med andra cancerläkemedel:

- rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison för ”diffust storcelligt B-cellslymfom” som aldrig har behandlats förut.
- rituximab och bendamustin för ”diffust storcelligt B-cellslymfom” som har kommit tillbaka eller som inte blivit bättre efter minst en tidigare behandling – och när du inte kan få en stamcellstransplantation.

2. Vad du behöver veta innan du använder Polivy

Använd inte Polivy

- om du är allergisk mot polatuzumab vedotin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du för närvarande har en aktiv svår infektion.

Om det ovanstående gäller dig får du inte behandlas med Polivy. Om du är osäker, kontakta din läkare eller sjuksköterska innan du får Polivy.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Polivy om något av följande gäller dig (eller om du är osäker):

- du har eller haft kognitiva- eller neurologiska problem som:
 - minnesproblem
 - svårighet att röra dig eller förnimmelser i kroppen som stickningar, brännande känsla, smärta eller obehag även vid lätt beröring
 - synproblem
- du har eller haft leverproblem
- du tror att du har en infektion eller har haft långvariga eller upprepade infektioner såsom herpes (se "Infektioner" i avsnitt 4)
- du ska vaccineras eller du vet att du kanske snart behöver en vaccination.

Om något av ovanstående gäller för dig (eller om du är osäker), tala med din läkare eller sjuksköterska innan du får Polivy.

Var uppmärksam på följande biverkningar

Polivy kan orsaka allvarliga biverkningar som du omedelbart behöver berätta om för din läkare eller sjuksköterska. Dessa inkluderar:

Myelosuppression

Myelosuppression är ett tillstånd där produktionen av blodceller minskar, vilket leder till färre antal röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar. Din läkare kommer att ta blodprov för att kontrollera antalet blodkroppar.

Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du:

- får frossa eller skälvningar
- har feber
- har huvudvärk
- känner dig trött
- känner dig yr
- är blek
- får en ovanlig blödning, blåmärken under huden, blöder längre än vanligt efter blodprovstagning eller blöder från tandköttet.

Perifer neuropati

Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du har problem med förändrad känsel i huden, särskilt i händer eller fötter, till exempel:

- domningar
- stickningar
- en brännande känsla
- smärta
- obehag eller svaghet
- svårt att gå.

Om du hade några av dessa symtom före behandlingen med Polivy, kontakta din läkare omedelbart om du märker några förändringar i symtomen.

Om du har symtom på perifer neuropati kan din läkare sänka din dos.

Infektioner

Tecken och symtom på infektioner varierar mellan olika individer. Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du utvecklar symtom på infektion som:

- feber
- hosta
- bröstsmärta
- trötthet
- smärtsamt utslag
- ont i halsen
- brännande smärta när du kissar
- känner dig svag eller allmänt dålig.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML är en mycket sällsynt och livshotande infektion i hjärnan, som har inträffat hos en patient behandlad med Polivy tillsammans med bendamustin och ett annat läkemedel som kallas obinutuzumab.

Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du får:

- minnesförlust
- talsvårigheter
- svårt att gå
- synproblem.

Om du hade några av dessa symtom före behandlingen med Polivy, kontakta din läkare omedelbart om du märker några förändringar i symtomen. Du kan behöva medicinsk behandling.

Tumörlyssyndrom

Vissa människor kan utveckla onormala nivåer av vissa ämnen (som kalium och urinsyra) i blodet orsakat av den snabba nedbrytning av cancerceller under behandlingen. Detta kallas tumörlyssyndrom. Din läkare eller sjuksköterska kommer att ta blodprov för att kontrollera risk för detta tillstånd.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner, allergiska eller anafylaktiska (mer allvarliga allergiska) reaktioner kan uppstå. Din läkare eller sjuksköterska kommer att observera om du får några biverkningar under infusionen samt under 30 till 90 minuter efter avslutad infusion. Om du får någon allvarlig reaktion kan din läkare eventuellt avbryta behandlingen med Polivy.

Leverskada

Detta läkemedel kan orsaka inflammation eller skada cellerna i levern som påverkar leverns normala funktion. Skadade leverceller kan läcka större mängder av vissa ämnen (leverenzymmer och bilirubin) till blodomloppet, vilket kan upptäckas med blodprov.

I de flesta fall får du inga symtom men tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du får:

- gulfärgning av hud och av ögonvitorna (gulsot).

Din läkare kommer att ta blodprov för att kontrollera leverfunktionen före och regelbundet under behandlingen.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år. Det beror på att det inte finns någon information om dess användning i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Polivy

Andra läkemedel och vacciner

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även läkemedel utan recept och växtbaserade läkemedel.

Tala också om för läkaren eller sjuksköterskan om du är inbokad för vaccination eller du vet att du kan behöva vaccineras inom nära framtid.

Preventivmedel (kvinnor och män)

Om du är en kvinna i fertil ålder måste du använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i 9 månader efter den sista dosen av Polivy.

Män måste använda preventivmedel under behandlingen och i 6 månader efter den sista dosen av Polivy.

Graviditet

Det är viktigt att berätta för din läkare före och under behandlingen om du är gravid, tror du kan vara gravid eller planerar att bli gravid. Detta beror på att Polivy kan påverka ditt barns hälsa.

Använd inte detta läkemedel om du är gravid, om inte du och din läkare anser att det är nödvändigt och fördelen för dig överväger den möjliga risken för det ofödda barnet.

Amning

Amma inte när du får Polivy – och i minst 3 månader efter sista dosen, eftersom små mängder av Polivy kan passera över till din bröstmjölk.

Fertilitet

Män som ska behandlas med detta läkemedel ska rådas att ta spermaprov för förvaring innan behandlingen inleds.

Körförmåga och användning av maskiner

Polivy har liten inverkan på din förmåga att köra, cykla, använda verktyg eller maskiner.

- Om du får infusionsrelaterade reaktioner eller nervskador, eller om du känner dig trött, svag eller yr (se avsnitt 4), ska du inte köra bil, cykla eller använda verktyg eller maskiner förrän reaktionen försvunnit.

Se avsnitt 4 för mer information om biverkningar.

Polivy innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Polivy

Polivy ges under överinseende av läkare som har erfarenhet av att ge dessa behandlingar.

Det ges i en ven som infusion (dropp) under 90 minuter.

Hur mycket Polivy ges

Dosen av detta läkemedel beror på din kroppsvikt.

- Den vanliga startdosen är 1,8 mg per kg av din kroppsvikt.
- Om du har perifer neuropati kan din läkare sänka din dos.

Hur ofta ges Polivy?

- Varje cykel varar i 21 dagar.
- Du kommer att ges 6 behandlingscykler av Polivy i kombination med andra läkemedel.

Vilka andra läkemedel ges Polivy tillsammans med?

- rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison för ”diffust storcelligt B-cellslymfom” som aldrig har behandlats förut.
- rituximab och bendamustin för ”diffust storcelligt B-cellslymfom” som har kommit tillbaka eller som inte blivit bättre efter minst en tidigare behandling – och när du inte kan få en stamcellstransplantation.

Om du har glömt en dos av Polivy

- Om du missat en inbokad tid, boka genast en ny tid.
- För att behandlingen ska få full effekt är det väldigt viktigt att inte missa en dos.

Om du slutar att använda Polivy

Avsluta inte behandlingen med Polivy om du inte har diskuterat det med din läkare. Avslutande av behandling kan leda till att din sjukdom förvärras.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats med detta läkemedel:

Allvarliga biverkningar

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du märker några av följande allvarliga biverkningar - du kan behöva akut medicinsk behandling. Det kan vara nya symtom eller förändring av dina nuvarande symtom.

- infusionsrelaterade reaktioner – läkaren kommer att kontrollera dig för dessa under 30-90 minuter efter infusionen
- feber och frossa
- hudutslag/nässelfeber
- allvarliga infektioner
- lunginflammation (pneumoni)
- herpesinfektion
- virusinfektion
- övre luftvägsinfektion
- hudinfektion
- urinvägsinfektion

- ovanlig blödning och blåmärken under huden
- minnesförlust, talsvårigheter, svårigheter att gå eller problem med synen
- gulfärgad hud eller ögonvitor
- andfåddhet och svårt att andas.

Andra biverkningar

Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du upplever någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga: kan påverka fler än 1 av 10 personer

- lunginflammation (pneumoni)
- rinnsnuva, nysningar, halsont och hosta (övre luftvägsinfektion)
- domningar, stickningar, sveda, smärta, obehag eller svaghet och/eller svårt att gå (perifer neuropati)
- feber
- hosta
- kräkningar
- diarré eller förstoppning
- ömhet eller inflammation i munnen och/eller tarmen (mukosit)
- illamående
- buksmärta (ont i magen)
- trötthet
- aptitlöshet
- viktnedgång
- infusionsrelaterade reaktioner
- vanlig förkylning
- håravfall
- förändrade resultat i blodprover
 - låga nivåer av alla typer av vita blodkroppar (tillsammans)
 - låga nivåer av neutrofiler (en typ av vita blodkroppar) med eller utan feber
 - låg nivå av blodplättar (en typ av blodkropp som hjälper blodet att koagulera)
 - låga nivåer av röda blodkroppar (anemi)
 - låg nivå av kalium i blodet (hypokalemi).

Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 personer

- svår infektion (sepsis)
- urinvägsinfektion
- virusinfektioner
- herpesinfektion
- hudinfektion
- lunginflammation
- andfåddhet och svårt att andas
- yrsel
- vätskeretention som orsakar svullnad i nedre delen av benen eller i händerna (perifert ödem)
- hög nivå av transaminaser i blodet
- ledsmärta
- klåda
- frossa
- hudutslag
- torr hud
- muskelsmärta
- förändrade resultat i blodprover
 - minskat antal av alla blodkroppar (pancytopeni)
 - låga nivåer av lymfocyter (en typ av vita blodkroppar)
 - låg nivå av fosfat i blodet (hypofosfatemi)
 - låg nivå av kalcium i blodet (hypokalcemi)

- låg nivå av albumin i blodet (hypoalbuminemi)
- hög nivå av enzymet lipas i blodet.

Mindre vanliga biverkningar: kan påverka upp till 1 av 100 personer

- dimsyn.

Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du märker någon av biverkningarna listade ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Polivy ska förvaras

Polivy kommer att lagras av sjukvårdspersonal på sjukhuset eller kliniken. Förvaringsbetingelserna och hantering är enligt följande:

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg. dat. och på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).
- Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är polatuzumab vedotin.
- Polivy 30 mg: Varje injektionsflaska innehåller 30 milligram (mg) polatuzumab vedotin.
- Polivy 140 mg: Varje injektionsflaska innehåller 140 milligram (mg) polatuzumab vedotin.
- Efter beredning innehåller varje milliliter (ml) 20 mg polatuzumab vedotin.
- Övriga innehållsämnen är: bärnstenssyra, natriumhydroxid, sackaros, polysorbat 20. Se avsnitt "Polivy innehåller natrium".

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Polivy pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning är ett vitt till något gråvitt pulver (pulverkaka) i en injektionsflaska av glas.

Varje förpackning med Polivy består av en injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

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

Frankrike

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

Irreferi għall-Irlanda

Nederland

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

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

Irland

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Anvisningar om korrekt hantering och destruktion av cancerläkemedel ska beaktas.

Instruktioner för beredning

- Polivy 30 mg: Använd en steril spruta, injicera långsamt 1,8 ml sterilt vatten för injektion i 30 mg Polivy-injektionsflaskan för att erhålla en singeldos-lösning innehållande 20 mg/ml polatuzumab vedotin. Rikta vätskan mot flaskans vägg och inte direkt på den frystorkade pulverkakan.
- Polivy 140 mg: Använd en steril spruta, injicera långsamt 7,2 ml sterilt vatten för injektion i 140 mg Polivy-injektionsflaskan för att erhålla en singeldos-lösning innehållande 20 mg/ml polatuzumab vedotin. Rikta vätskan mot flaskans vägg och inte direkt på den frystorkade pulverkakan.
- Snurra injektionsflaskan försiktigt tills pulvret är upplöst. Skaka inte.
- Inspektera den beredda lösningen med avseende på missfärgningar och partiklar. Den beredda lösningen ska vara färglös till lätt brunaktig, klar till lätt opaliserande och fri från synliga partiklar. Använd inte den beredda lösningen om den är missfärgad, grumlig eller innehåller synliga partiklar.

Instruktioner för spädning

1. Polivy måste spädas till en slutlig koncentration av 0,72-2,7 mg/ml i en intravenös infusionspåse med en minsta volym på 50 ml innehållande 9 mg/ml natriumklorid injektionslösning, 4,5 mg/ml natriumklorid injektionslösning eller 5% glukos.
2. Bestäm volymen av 20 mg/ml beredd lösning som behövs baserat på den dos som krävs (se nedan):

$$\text{Total dos Polivy (ml) som ska spädas ytterligare} = \frac{\text{Polivy dos (mg/kg)} \times \text{kroppsvikt (kg)}}{\text{Koncentration i injektionsflaskan av beredd lösning (20 mg/ml)}}$$

3. Dra ut den önskade volymen beredd lösning från injektionsflaskan med Polivy med en steril spruta och späd i den intravenösa infusionspåsen. Kasta oanvänd lösning som finns kvar i injektionsflaskan.
4. Blanda försiktigt den intravenösa infusionspåsen genom att vända den långsamt. Får ej skakas.
5. Inspektera den intravenösa infusionspåsen med avseende på partiklar och kassera vid partikelförekomst.

Beredd lösning:

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den beredda lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är det den som administrerar som är ansvarig för (in-use) förvaringstider och förhållanden före förbrukning och det är normalt inte längre än 24 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C), såvida inte beredning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Kemisk och fysikalisk (in-use) stabilitet i den beredda lösningen har visats i upp till 72 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C) och upp till 24 timmar vid rumstemperatur (9 °C-25 °C).

Utspädd lösning:

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den färdiga infusionslösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är det den som administrerar som är ansvarig för (in-use) förvaringstider och förhållanden före förbrukning och det är normalt inte längre än 24 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C), såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Kemisk och

fysikalisk stabilitet av den färdiga infusionslösningen har påvisats under de tidsperioder som anges i tabell 1. Den beredda lösningen måste kastas om förvaringstiden överstiger gränserna som anges i tabell 1.

Tabell 1 Hållbarhetstider för vilka kemisk och fysisk stabilitet hos den färdiga infusionslösningen har påvisats

Spädningsmedel som använts för att bereda infusionsvätska	Infusionsvätska lagringsförhållanden¹
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9%)	Upp till 72 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C) eller upp till 4 timmar vid rumstemperatur (9 °C-25 °C)
Natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45%)	Upp till 72 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C) eller upp till 8 timmar vid rumstemperatur (9 °C-25 °C)
5% Glukos	Upp till 72 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C) eller upp till 8 timmar vid rumstemperatur (9 °C-25 °C)

¹ För att säkerställa produktstabilitet ska inte angiven lagringstid överskridas.