

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Polivy 30 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
Polivy 140 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Polivy 30 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos sisältää 30 mg polatutsumabi-vedotiinia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml sisältää 20 mg polatutsumabi-vedotiinia.

Polivy 140 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos sisältää 140 mg polatutsumabi-vedotiinia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml sisältää 20 mg polatutsumabi-vedotiinia.

Polatutsumabi-vedotiini on vasta-aineen ja lääkkeen konjugaatti, joka koostuu CD79b:hen kohdistuvasta monoklonaalisesta vasta-aineesta (rekombinantti humanisoitu immunoglobuliini G1 [IgG1], joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa), ja siihen kovalenttisesti konjugoidusta mikrotubulustoimintaan vaikuttavasta monometyyliauristiini E:stä (MMAE).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 30 mg:n injektioampullo Polivy-valmistetta sisältää 1,8 mg polysorbaattia 20.

Yksi 140 mg:n injektioampullo Polivy-valmistetta sisältää 8,4 mg polysorbaattia 20.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Valkoinen tai harmahtavan valkoinen kylmäkuivattu kuiva-ainekakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Polivy yhdistelmänä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin (R-CHP) kanssa on tarkoitettu aiemmin hoitamattomia diffuusia suurisoluista B-solulymfomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon.

Polivy yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin (BR) kanssa on tarkoitettu uusiutunutta/refraktorista diffuusia suurisoluista B-solulymfomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, kun hematopoieettinen kantasolusiirto ei sovellu potilaalle.

4.2 Annostus ja antotapa

Polivy-hoito on annettava vain syöpäpotilaiden diagnosointiin ja hoitoon perehtyneiden terveydenhoidon ammattilaisten valvonnassa.

Annostus

Diffuusi suurisoluinen B-solulyymfooma

Aiemmin hoitamattomat potilaat

Suosittelut Polivy-annokset on 1,8 mg/kg infuusiona laskimoon 21 vuorokauden välein 6 hoitosyklin ajan yhdistelmänä rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin (R-CHP-hoidon) kanssa. Polivy, rituksimabi, syklofosfamidi ja doksorubisiini voidaan antaa hoitosyklin 1. päivänä missä tahansa järjestyksessä prednisonin annon jälkeen. Prednisonia annetaan kunkin hoitosyklin 1.–5. päivänä. Hoitosykli 7 ja 8 koostuvat rituksimabimonoterapiasta.

Ks. aiemmin hoitamattomia diffuusia suurisoluista B-solulyymfoomaa sairastaville potilaille Polivy-valmisteen kanssa yhdistelmänä annettavien solunsalpaajien valmisteyhteenvetot.

Uusiutunutta tai refraktorista tautia sairastavat potilaat

Suosittelut Polivy-annokset on 1,8 mg/kg infuusiona laskimoon 21 vuorokauden välein 6 hoitosyklin ajan yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa. Polivy, bendamustiini ja rituksimabi voidaan antaa missä tahansa järjestyksessä kunkin hoitosyklin 1. päivänä. Polivy-valmisteen kanssa annettaessa bendamustiinin suositeltu annos on 90 mg/m²/vrk kunkin hoitosyklin 1. päivänä ja 2. päivänä, ja rituksimabin suositeltu annos on 375 mg/m² kunkin hoitosyklin 1. päivänä. Polivy-annoksia 1,8 mg/kg saavien potilaiden yli 240 mg:n kokonaisannoksesta on vähän kliinistä kokemusta, joten suositellaan, ettei annosta 240 mg/hoitosykli ylitetä.

Aiemmin hoitamattomia ja uusiutunutta tai refraktorista tautia sairastavat potilaat

Jos esilääkitystä ei ole vielä annettu, potilaalle annetaan ennen Polivy-hoitoa esilääkityksenä antihistamiinia ja kuumelääkitystä.

Annosten viivästyminen tai antamatta jääminen

Jos suunniteltu Polivy-annos jää antamatta, se pitää antaa mahdollisimman pian, ja hoitoaikataulua muutetaan siten, että antoväli säilyy 21 päivänä.

Annosmuutokset

Jos potilaalle kehittyy infuusioon liittyvä reaktio, Polivy-infuusion antonopeutta pitää hidastaa tai anto keskeyttää. Jos potilaalle ilmaantuu hengenvaarallinen reaktio, Polivy-infuusion anto pitää lopettaa heti pysyvästi.

Polivy-hoidon mahdolliset annosmuutokset aiemmin hoitamattomia diffuusia suurisoluista B-solulyymfoomaa ja uusiutunutta tai refraktorista tautia sairastaville potilaille ovat erilaiset.

Annosmuutokset perifeerisen neuropatian hoidossa (kohta 4.4), ks. taulukko 1 jäljempänä.

Taulukko 1. Polivy-annosmuutokset perifeerisen neuropatian yhteydessä

Käyttöaihe	Perifeerisen neuropatian vaikeusaste minkä tahansa hoitosyklin 1. päivänä	Annosmuutos
Aiemmin hoitamaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma	Aste 2 ^a	Sensorinen neuropatia: - Pienennä Polivy-annos tasolle 1,4 mg/kg. - Jos aste 2 jatkuu tai uusiutuu myöhemmän hoitosyklin 1. päivänä, pienennä Polivy-annos tasolle 1,0 mg/kg. - Jos annos on jo 1,0 mg/kg ja myöhemmän hoitosyklin 1. päivänä ilmenee aste 2, lopeta Polivy-hoito. Motorinen neuropatia: - Keskeytä Polivy-hoito, kunnes oireet lievenevät asteeseen ≤ 1. - Jatka Polivy-hoitoa seuraavassa hoitosyklissä annoksella 1,4 mg/kg. - Jos annos on jo 1,4 mg/kg ja myöhemmän hoitosyklin 1. päivänä ilmenee aste 2, keskeytä Polivy-hoito, kunnes oireet lievenevät asteeseen ≤ 1. Jatka Polivy-hoitoa annoksella 1,0 mg/kg. - Jos annos on jo 1,0 mg/kg ja myöhemmän hoitosyklin 1. päivänä ilmenee aste 2, lopeta Polivy-hoito. Noudata samanaikaisen sensorisen ja motorisen neuropatian yhteydessä rajoittavinta edellä mainittua annosmuutossuositusta.
	Aste 3 ^a	Sensorinen neuropatia: - Keskeytä Polivy-hoito, kunnes oireet lievenevät asteeseen ≤ 2. - Pienennä Polivy-annos tasolle 1,4 mg/kg. - Jos annos on jo 1,4 mg/kg, pienennä Polivy-annos tasolle 1,0 mg/kg. Jos annos on jo 1,0 mg/kg, lopeta Polivy-hoito. Motorinen neuropatia: - Keskeytä Polivy-hoito, kunnes oireet lievenevät asteeseen ≤ 1. - Jatka Polivy-hoitoa seuraavassa hoitosyklissä annoksella 1,4 mg/kg. - Jos annos on jo 1,4 mg/kg ja ilmenee aste 2–3, keskeytä Polivy-hoito, kunnes oireet lievenevät asteeseen ≤ 1. Jatka Polivy-hoitoa annoksella 1,0 mg/kg. - Jos annos on jo 1,0 mg/kg ja ilmenee aste 2–3, lopeta Polivy-hoito. Noudata samanaikaisen sensorisen ja motorisen neuropatian yhteydessä rajoittavinta edellä mainittua annosmuutossuositusta.
	Aste 4	Lopeta Polivy-hoito.

Käyttöaihe	Perifeerisen neuropatian vaikeusaste minkä tahansa hoitosyklin 1. päivänä	Annosmuutos
Uusiutunut/refraktorinen diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma	Aste 2–3	Keskeytä Polivy-hoito, kunnes oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 . Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 viimeistään 14. päivänä, jatka Polivy-hoitoa pysyvästi pienennetyllä annoksella 1,4 mg/kg. Jos annos on aiemmin pienennetty tasolle 1,4 mg/kg, lopeta Polivy-hoito. Jos oireet eivät lievene asteeseen ≤ 1 viimeistään 14. päivänä, lopeta Polivy-hoito
	Aste 4	Lopeta Polivy-hoito

^a R-CHP-hoitoa voidaan jatkaa.

Annosmuutokset luuydinlaman hoidossa (ks. kohta 4.4), ks. taulukko 2 jäljempänä.

Taulukko 2. Polivy-valmistein, solunsalpaajahoidon ja rituksimabin annosmuutokset luuydinlaman hoidossa

Käyttöaihe	Luuydinlaman vaikeusaste minkä tahansa hoitosyklin 1. päivänä	Annosmuutos
Aiemmin hoitamaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma	Asteen 3–4 neutropenia	Keskeytä kaikki hoidot, kunnes absoluuttinen neutrofiilimäärä korjautuu arvoon > 1 000/mikrol. Jos absoluuttinen neutrofiilimäärä korjautuu arvoon > 1 000/mikrol viimeistään 7. päivänä, jatka kaikkia hoitoja annosta pienentämättä. Jos absoluuttinen neutrofiilimäärä korjautuu arvoon > 1 000/mikrol myöhemmin kuin 7. päivänä • jatka kaikkia hoitoja; harkitse syklofosfamidi- ja/tai doksorubisiiniannoksen pienentämistä 25–50 % • jos syklofosfamidi- ja/tai doksorubisiiniannosta on jo pienennetty 25 %, harkitse toisen tai kummankin lääkeaineen annoksen pienentämistä puoleen (50 %).
	Asteen 3–4 trombositopenia	Keskeytä kaikki hoidot, kunnes trombosityytimäärä korjautuu arvoon > 75 000/mikrol. Jos trombosityytimäärä korjautuu arvoon > 75 000/mikrol viimeistään 7. päivänä, jatka kaikkia hoitoja annosta pienentämättä. Jos trombosityytimäärä korjautuu arvoon > 75 000/mikrol myöhemmin kuin 7. päivänä • jatka kaikkia hoitoja; harkitse syklofosfamidi- ja/tai doksorubisiiniannoksen pienentämistä 25–50 % • jos syklofosfamidi- ja/tai doksorubisiiniannosta on jo pienennetty 25 %, harkitse toisen tai kummankin lääkeaineen annoksen pienentämistä puoleen (50 %).
Uusiutunut/refraktorinen diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma	Asteen 3–4 neutropenia ¹	Keskeytä kaikki hoidot, kunnes absoluuttinen neutrofiilimäärä korjautuu arvoon > 1 000/mikrol. Jos absoluuttinen neutrofiilimäärä korjautuu arvoon > 1 000/mikrol viimeistään 7. päivänä, jatka kaikkia hoitoja annosta pienentämättä. Jos absoluuttinen neutrofiilimäärä korjautuu arvoon > 1 000/mikrol myöhemmin kuin 7. päivänä • jatka kaikkia hoitoja ja pienennä bendamustiini annoksesta 90 mg/m² annokseen 70 mg/m² tai annoksesta 70 mg/m² annokseen 50 mg/m² • jos bendamustiini on jo pienennetty annokseen 50 mg/m², lopeta kaikki hoidot.
	Asteen 3–4 trombositopenia ¹	Keskeytä kaikki hoidot, kunnes trombosityytimäärä korjautuu arvoon > 75 000/mikrol. Jos trombosityytimäärä korjautuu arvoon > 75 000/mikrol viimeistään 7. päivänä, jatka kaikkia hoitoja annosta pienentämättä. Jos trombosityytimäärä korjautuu arvoon > 75 000/mikrol myöhemmin kuin 7. päivänä • jatka kaikkia hoitoja ja pienennä bendamustiini annoksesta 90 mg/m² annokseen 70 mg/m² tai annoksesta 70 mg/m² annokseen 50 mg/m² • jos bendamustiini on jo pienennetty annokseen 50 mg/m², lopeta kaikki hoidot.

¹Jos pääasiallinen syy on lymfooma, bendamustiiniannosta ei tarvitse pienentää.

Annosmuutokset infuusioon liittyvien reaktioiden hoidossa (ks. kohta 4.4), ks. taulukko 3 jäljempänä.

Taulukko 3. Polivy-valmisteen annosmuutokset infuusioon liittyvien reaktioiden yhteydessä

Käyttöaihe	Infuusioon liittyvän reaktion vaikeusaste minkä tahansa hoitosyklin 1. päivänä	Annosmuutos
Aiemmin hoitamaton ja uusiutunut/refraktorinen diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma	Asteen 1–3 infuusioon liittyvä reaktio	Keskeytä Polivy-infuusio, ja anna tukihoitoa. Asteen 3 hengityksen vinkumisen, bronkospasmin tai yleistyneen urtikarian ensimmäisellä ilmaantumiskerralla lopeta Polivy-hoito pysyvästi. Asteen 2 hengityksen vinkumisen tai urtikarian uusiutuessa tai minkä tahansa asteen 3 oireen uusiutuessa lopeta Polivy-hoito pysyvästi. Muissa tapauksissa infuusiota voidaan jatkaa, kun oireet häviävät täysin. Antonopeus on tällöin puolet (50 %) hitaampi kuin ennen hoidon keskeyttämistä. Jos infuusioon liittyviä oireita ei ilmaannu, infuusionopeutta voidaan lisätä 50 mg/h 30 minuutin välein. Seuraavassa hoitosykliässä Polivy-infuusio annetaan 90 minuutin kestoisena. Jos infuusioon liittyvää reaktiota ei ilmene, seuraavat infuusiota voidaan antaa 30 minuutin kestoisena. Anna kaikissa hoitosykleissä esilääkitys.
	Asteen 4 infuusioon liittyvä reaktio	Lopeta Polivy-infuusio heti. Anna tukihoitoa. Lopeta Polivy-hoito pysyvästi.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Iältään ≥ 65 -vuotiaiden potilaiden Polivy-annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on ≥ 30 ml/min, Polivy-annosta ei tarvitse muuttaa.

Suositusannosta ei ole määritetty potilaille, joiden CrCl on < 30 ml/min, koska tietoja ei ole riittävästi.

Maksan vajaatoiminta

Polivy-valmisteen antamista keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (bilirubiinipitoisuus suurempi kuin $1,5 \times$ viitearvojen yläraja [ULN]) sairastaville potilaille pitää välttää.

Polivy-valmistetta lievää maksan vajaatoimintaa (bilirubiinipitoisuus suurempi kuin ULN tai enintään $1,5 \times$ ULN tai aspartaattiaminotransferaasipitoisuus [ASAT] suurempi kuin ULN) sairastaville potilaille annettaessa aloitusannosta ei tarvitse muuttaa.

Lievää maksan vajaatoimintaa [määritelty ASAT- tai ALAT-arvoksi $> 1,0$ – $2,5 \times$ ULN tai kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1,0$ – $1,5 \times$ ULN] sairastavassa tutkitussa potilasjoukossa altistus konjugoimattomalle monometyyliauristiini E:lle lisääntyi enintään 40 %, mitä ei katsottu kliinisesti merkittäväksi.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lapsille ja alle 18 vuoden ikäisille nuorille ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Polivy annetaan laskimoon.

Polivy-aloitusannos annetaan 90 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon. Potilaita tarkkaillaan infuusioon liittyvien reaktioiden tai yliherkkyyssreaktioiden havaitsemiseksi infuusion aikana ja vähintään 90 minuutin ajan aloitusannoksen päättymisen jälkeen.

Jos potilas sietä edellisen Polivy-infuusion hyvin, seuraava annos voidaan antaa 30 minuutin kestoisena infuusiona, ja potilasta tarkkaillaan infuusion aikana ja vähintään 30 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

Polivy on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava edelleen terveydenhoidon ammattilaisen valvonnassa aseptiikkaa noudattaen. Valmiste annetaan infuusiona laskimoon sille tarkoitettun infuusioletkun (varustettu steriilillä, pyrogeenittömällä, niukasti proteiineja sitovalla letkun sisällä olevalla tai siihen kiinnitetyllä suodattimella, jonka huokoskoko on 0,2 tai 0,22 mikrometriä) ja katetrin kautta. Polivy-valmistetta ei saa antaa laskimoon paineella eikä boluksena.

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

Valmisteen käsittelyssä tai annossa huomioitavat varotoimet

Polivy sisältää sytotoksisen komponentin, joka on kovalenttisesti sitoutunut monoklonaaliseen vasta-aineeseen. Noudata asianmukaisia käsittely- ja hävittämistapoja (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Aktiiviset vaikea-asteiset infektiot (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

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

Luuydinlama

Polivy-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vakavaa ja vaikea-asteista neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa jo ensimmäisestä hoitosyklistä lähtien. Kliinisessä kehitysohjelmassa vaadittiin profylaktisen granulositytiryhmiä stimuloivan kasvutekijän (G-CSF) antamista, joten sen antamista pitää harkita. Polivy-hoidon aikana voi ilmetä myös asteen 3 tai 4 trombositopeniaa tai anemiasia. Täydellistä verenkuvaa seurataan ennen jokaista Polivy-annosta. Potilaille, joilla on asteen 3 tai asteen 4 neutropeniaa ja/tai trombositopeniaa, harkitaan tiheämpää laboratorioseurantaa ja/tai Polivy-hoidon antoajankohdan siirtämistä myöhemmäksi tai hoidon lopettamista (ks. kohta 4.2).

Perifeerinen neuropatia

Polivy-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu perifeeristä neuropatiaa jo ensimmäisestä hoitosyklistä lähtien, ja sen riski suurenee seuraavien annosten myötä. Jos potilaalla on perifeeristä neuropatiaa jo

ennestään, se saattaa pahentua. Polivy-hoidon yhteydessä raportoitu perifeerinen neuropatia on pääasiassa sensorista perifeeristä neuropatiaa. Motorista ja sensomotorista perifeeristä neuropatiaa on kuitenkin myös raportoitu. Potilaita seurataan perifeerisen neuropatian oireiden havaitsemiseksi. Oireita ovat mm. hypestesia, hyperestesia, parestesiat, dysestesia, neuropaattinen kipu, polttava tunne, lihasheikkous ja kävelyn häiriöt. Jos potilaalle ilmaantuu perifeeristä neuropatiaa tai jo olemassa oleva perifeerinen neuropatia pahenee, voi olla tarpeen siirtää Polivy-annoksen antoajankohtaa myöhemmäksi, pienentää annosta tai lopettaa hoito (ks. kohta 4.2).

Infektiot

Polivy-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vakavia, hengenvaarallisia tai kuolemaan johtaneita infektiota, mukaan lukien opportunistisia infektiota, kuten keuhkokuume (mukaan lukien *pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume ja muiden sienten aiheuttama keuhkokuume), bakteremiaa, sepsistä, herpesinfektiota ja sytomegalovirusinfektiota (ks. kohta 4.8). Piilevien infektioiden reaktivaatiota on raportoitu. Potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana bakteeri-, sieni- tai virusinfektioiden havaitsemiseksi, ja jos oireita tai löydöksiä ilmenee, potilaan on hakeuduttava lääkäriin. Infektioiden estohoitoa koko Polivy-hoidon ajan pitää harkita. Jos potilaalla on aktiivinen vaikea-asteinen infektio, Polivy-hoitoa ei anneta. Jos potilaalle kehittyy vakavia infektiota, Polivy-hoito ja muu samanaikainen solunsalpaajahoido lopetetaan.

HI-virus

Polivy-hoitoa ei ole tutkittu HIV-potilailla. CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö, ks. kohta 4.5.

Rokotukset

Hoidon aikana ei pidä antaa eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Eläviä rokotteita äskettäin saaneilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Polivy-hoidon yhteydessä on raportoitu progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava tarkoin progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan viittaavien neurologisten, kognitiivisten tai käyttäytymisen muutosten ilmaantumisen tai pahenemisen havaitsemiseksi. Jos progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa epäillään, Polivy-hoito ja samanaikainen solunsalpaajahoido keskeytetään. Jos diagnoosi varmistuu, nämä hoidot lopetetaan pysyvästi.

Tuumorilyysioireyhtymä

Potilailla, joilla on suuri kasvaintaakka ja nopeasti kasvava kasvain, saattaa olla tavanomaista suurempi tuumorilyysioireyhtymän riski. Ennen Polivy-hoidon aloittamista on ryhdyttävä sopiviin paikallisten hoitosuosittelujen mukaisiin toimenpiteisiin / aloitettava estohoito. Potilaita on seurattava Polivy-hoidon aikana tarkoin tuumorilyysioireyhtymän havaitsemiseksi.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Polivy-hoidosta voi aiheutua infuusioon liittyviä reaktioita, myös vaikea-asteisia reaktioita. Infuusioon liittyvät reaktiot voivat ilmetä viivästyneesti vielä 24 tuntia Polivy-hoidon saamisen jälkeen. Potilaalle annetaan antihistamiinia ja kuumetta alentavaa lääkettä ennen Polivy-valmisteiden annostelua, ja potilaan vointia tarkkaillaan koko infuusion ajan. Jos infuusioon liittyvä reaktio ilmaantuu, keskeytetään infuusion anto ja aloitetaan asianmukainen hoito (ks. kohta 4.2).

Alkio- ja sikiötoksisuus

Raskaana olevalle naiselle annettu Polivy-valmiste voi vaikutusmekanisminsa ja prekliinisten tutkimusten perusteella vahingoittaa sikiötä (ks. kohta 5.3). Raskaana olevalle naiselle pitää kertoa sikiölle aiheutuvasta riskistä.

Naispotilaita, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisyä Polivy-hoidon aikana ja vähintään 9 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6). Miespotilaita, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, pitää neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisyä Polivy-hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa polatutsumabi-vedotiinista on aiheutunut kivistoksisuutta, joten se voi heikentää miesten lisääntymistoimintoja ja hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3). Polivy-hoitoa saavia miehiä kehoitetaan siksi hakeutumaan siemennesteen talteenottoon ja säilytykseen ennen hoitoa (ks. kohta 4.6).

Iäkkäät potilaat

Tutkimuksessa GO39942 Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneista 435:stä aiemmin hoitamattomasta diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavasta potilaasta 227 (52,2 %) oli ≥ 65 -vuotiaita. Iältään ≥ 65 -vuotiailla potilailla vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 39,2 % ja iältään < 65 -vuotiailla potilailla se oli 28,4 %. Vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli R-CHOP-hoitoa (rituksimabia, syklofosfamidia, doksorubisiinia, vinkristiiniä ja prednisonia) saaneen hoitohaaran iäkkäillä potilailla samankaltainen.

Tutkimuksessa GO29365 Polivy-hoitoa yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin (BR-hoidon) kanssa saaneista 151:stä aiemmin hoidettua diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavasta potilaasta 103 potilasta (68 %) oli ≥ 65 -vuotiaita. Iältään ≥ 65 -vuotiailla potilailla vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli samankaltainen (55 %) kuin < 65 -vuotiailla potilailla (56 %). Kliinisissä Polivy-tutkimuksissa ei ollut mukana riittävästi ≥ 65 -vuotiaita potilaita sen selvittämiseksi, onko heidän vasteensa erilainen nuorempiin potilaisiin verrattuna.

Maksatoksisuus

Polivy-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt maksasoluvaurioon sopivaa vakavaa maksatoksisuutta, mukaan lukien transaminaasi- ja/tai bilirubiinipitoisuuksien kohoamista (ks. kohta 4.8). Potilaalla ennestään oleva maksasairaus, lähtötilanteessa koholla olevat maksaentsyymipitoisuudet ja muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voivat lisätä tätä riskiä. Maksaentsyymi- ja bilirubiinipitoisuuksia pitää seurata (ks. kohta 4.2).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää polysorbaattia 20. Yksi injektioapullo Polivy 30 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos sisältää 1,8 mg polysorbaattia 20. Yksi injektioapullo Polivy 140 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos sisältää 8,4 mg polysorbaattia 20, joka vastaa 1,2 mg/ml. Polysorbaatti 20 saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varsinaisia polatutsumabi-vedotiinia koskevia kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ihmisillä ei ole tehty.

Yhteisvaikutukset samanaikaisesti käytettävien CYP3A4:n estäjien, substraattien tai induktorien ja P-gp:n estäjien kanssa

Polatutsumabi-vedotiinista vapautuvasta monometyyliauristatiini E:stä (MMAE) tehdyt fysiologiaan perustuvat farmakokineettiset mallisimulaatiot (PBPK-mallinnukset) osoittavat, että voimakkaat CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät (esim. ketokonatsoli) saattavat suurentaa konjugoimattoman monometyyliauristatiini E:n aika-pitoisuuskäyrän alle jäävää pinta-alaa (AUC-arvoa) 48 %. Varovaisuuteen kehoitetaan käytettäessä samanaikaisesti CYP3A4:n estäjiä. Voimakkaita CYP3A4:n estäjiä (esim. bosepreviiri, klaritromysiini, kobisistaatti, indinaviiri, itrakonatsoli, nefatsodoni, nelfinaviiri, posakonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini, vorikonatsoli) samanaikaisesti käytettäviä potilaita pitää seurata tarkemmin toksisuuden oireiden havaitsemiseksi.

Konjugoimattoman monometyyliauristatiini E:n ei odoteta muuttavan sellaisten samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden AUC-arvoa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja (esim. midatsolaami).

Voimakkaat CYP3A4:n induktorit (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) voivat pienentää altistusta konjugoimattomalle monometyyliauristatiini E:lle.

Yhteisvaikutukset käytettäessä rituksimabia, bendamustiinia, syklofosfamidia ja doksorubisiinia yhdistelmänä polatutsumabi-vedotiinin kanssa

Polatutsumabi-vedotiinin samanaikainen käyttö ei vaikuta rituksimabin, bendamustiinin, syklofosfamidin ja doksorubisiinin farmakokinetiikkaan. Rituksimabin samanaikaiseen käyttöön liittyy populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella vasta-aineeseen konjugoidun monometyyliauristatiini E:n (acMMAE) 24 % suurentunut plasman AUC-arvo ja konjugoimattoman monometyyliauristatiini E:n (MMAE) 37 % pienentynyt plasman AUC-arvo. Vasta-aineeseen konjugoidun monometyyliauristatiini E:n ja konjugoimattoman monometyyliauristatiini E:n AUC-arvot plasmassa Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää käytettäessä ovat muiden Polivy-tutkimusten mukaiset. Annosta ei tarvitse muuttaa. Bendamustiini ei vaikuta vasta-aineeseen konjugoidun monometyyliauristatiini E:n (acMMAE) eikä konjugoimattoman monometyyliauristatiini E:n (MMAE) AUC-arvoon plasmassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Ehkäisy miehille ja naisille

Naiset

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisyä polatutsumabi-vedotiinihoidon aikana ja vähintään 9 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Miehet

Miespotilaita, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, pitää neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisyä polatutsumabi-vedotiinihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Polivy-hoitoa saavista raskaana olevista naisista ei ole tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Raskaana olevalle naiselle annettu polatutsumabi-vedotiini voi vaikutusmekanisminsa ja prekliinisten tutkimusten perusteella vahingoittaa sikiötä. Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, tutkitaan ennen hoitoa raskauden mahdollisuuden poissulkemiseksi. Polivy-hoitoa ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä, paitsi jos mahdolliset hyödyt äidille ovat sikiölle aiheutuvia mahdollisia riskejä suuremmat.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö polatutsumabi-vedotiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Naisten on lopetettava imettäminen Polivy-hoidon ajaksi ja vähintään 3 kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa polatutsumabi-vedotiinista on aiheutunut kivistoksisuutta, joten se voi heikentää miesten lisääntymistoimintoja ja hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

Tällä lääkkeellä hoitoa saavia miehiä kehotetaan siksi hakeutumaan siemennesteen talteenottoon ja säilytykseen ennen hoitoa. Polivy-hoitoa saavia miehiä kehotetaan olemaan siittämättä lasta hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Polivy-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Polivy-hoidon aikana voi esiintyä infuusioon liittyviä reaktioita, perifeeristä neuropatiaa, uupumusta ja huimausta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Polivy-valmisteen turvallisuutta on arvioitu tutkimuksessa GO39942 (POLARIX) 435 potilaalla. Kohdassa 4.8 kuvatut haittavaikutukset tunnistettiin:

- kliinisessä pivotaalitutkimuksessa GO39942 (POLARIX) hoidon ja seurannan aikana aiemmin hoitamaton diffuusio suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon (n = 435) yhdistelmää tai R-CHOP-hoitoa (n = 438). Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä 91,7 % sai kuusi Polivy-hoitosykliä kun taas R-CHOP-hoitoa saaneessa ryhmässä 88,5 % potilaista sai kuusi hoitosykliä vinkristiiniä.

Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneilla aiemmin hoitamaton diffuusio suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavilla potilailla:

- yleisimmin (≥ 30 %) raportoituja haittavaikutuksia olivat perifeerinen neuropatia (52,9 %), pahoinvointi (41,6 %), neutropenia (38,4 %) ja ripuli (30,8 %)
- vakavia haittavaikutuksia raportoitiin 24,1 %:lla potilaista, jotka saivat Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää
- yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia, joita raportoitiin ≥ 5 %:lla potilaista, olivat kuumeinen neutropenia (10,6 %) ja keuhkokuume (5,3 %)
- hoidon lopettamiseen johtanut haittavaikutus, jota esiintyi > 1 %:lla Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneista potilaista, oli keuhkokuume (1,1 %).

Polivy-valmisteen turvallisuutta on tutkimuksessa GO29365 arvioitu 151 potilaalla. Kohdassa 4.8 kuvatut haittavaikutukset tunnistettiin:

- kliinisessä pivotaalitutkimuksessa GO29365 aiemmin hoidettujen diffuusio suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavien potilaiden (n = 151) hoidon ja seurannan aikana. Tässä on mukana esivaiheen potilaat (n = 6), satunnaistetut potilaat (n = 39) ja jatkovaiheen kohortin potilaat (n = 106), jotka saivat Polivy-valmisteen ja BR-hoidon yhdistelmää. Näitä potilaita verrattiin satunnaistettuihin potilaisiin (n = 39), jotka saivat pelkästään BR-hoitoa. Hoitoaarojen potilaat saivat 5 hoitosykliä (mediaani), kun taas vertailuhaaran satunnaistetut potilaat saivat 3 hoitosykliä (mediaani).

Polivy-valmisteen ja BR-hoidon yhdistelmällä aiemmin hoidettua diffuusio suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavilla potilailla:

- yleisimmin ($\geq 30\%$) raportoituja haittavaikutuksia (kaikki vaikeusasteet) aiemmin Polivyn ja BR-hoidon yhdistelmää saaneilla diffuusio suurisoluisia B-solulyymfoomaa sairastavilla potilailla, olivat neutropenia (45,7 %), ripuli (35,8 %), pahoinvointi (33,1 %), trombositopenia (32,5 %), anemia (31,8 %) ja perifeerinen neuropatia (30,5 %)
- vakavia haittavaikutuksia raportoitiin 41,7 %:lla potilaista, jotka saivat Polivy-hoidon ja BR-hoidon yhdistelmää
- yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia, joita raportoitiin $\geq 5\%$:lla potilaista, olivat kuumeinen neutropenia (10,6 %), sepsis (9,9 %), keuhkokuume (8,6 %) ja kuume (7,9 %)
- hoidon lopettamiseen johtanut haittavaikutus, jota esiintyi $> 5\%$:lla Polivy-valmisteen ja BR-hoidon yhdistelmää saaneista potilaista, oli trombositopenia (7,9 %).

Kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Taulukossa 4 esitetään 586:lla Polivy-hoitoa saaneella potilaalla todetut haittavaikutukset. Haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmäluokittain ja esiintymistiheysluokittain. Kunkin haittavaikutuksen esiintymistiheysluokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4. Polivy-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Infektiot	
Hyvin yleinen	keuhkokuume ^a , ylähengitysteiden infektio
Yleinen	sepsis ^a , herpesvirusinfektio ^a , sytomegalovirusinfektio, virtsatieinfektio ^c
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	kuumeinen neutropenia, neutropenia, trombositopenia, anemia, leukopenia
Yleinen	lymfopenia, pansytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	hypokalemia, heikentynyt ruokahalu
Yleinen	hypokalsemia, hypoalbuminemia
Hermosto	
Hyvin yleinen	perifeerinen neuropatia
Yleinen	huimaus
Silmät	
Melko harvinainen	näön sumeneminen ^b
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	yskä
Yleinen	pneumoniitti, hengenahdistus ^c
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	ripuli, pahoinvointi, ummetus, oksentelu, mukosiitti ^c , vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen	alopesia ^c

Yleinen	kutina, ihoinfektiot ^c , ihottuma ^c , kuiva iho ^c
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	nivelkipu, lihaskipu ^c
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	kuume, uupumus, astenia
Yleinen	perifeerinen turvotus ^c , vilunväreet
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	painon lasku
Yleinen	suurentunut transaminaasipitoisuus, suurentunut lipaasipitoisuus ^b , hypofosfatemia
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Hyvin yleinen	infuusioon liittyvä reaktio

^a Haittavaikutukseen liittyi kuolemantapauksia

^b Haittavaikutuksia havaittiin vain uusiutunutta tai refraktorista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavilla.

^c Haittavaikutuksia havaittiin vain aiemmin hoitamattomasta diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavilla. Lueteltuja haittavaikutuksia havaittiin sekä aiemmin hoitamattomasta diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa että uusiutunutta tai refraktorista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavilla, paitsi jos alaviitteissä mainitaan toisin.

Harvinaiset ja hyvin harvinaiset haittavaikutukset: ei ole

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Luu- ja lihaskudos

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa GO39942 (POLARIX) 0,5 % Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneen haaran potilaista lopetti tutkimushoidon neutropenian vuoksi. R-CHOP-haarassa yksikään potilas ei lopettanut tutkimushoitoa neutropenian vuoksi.

Trombosytopeniatapahtumat johtivat tutkimushoidon lopettamiseen 0,2 %:lla potilaista Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa, mutta ei yhdelläkään potilaalla R-CHOP-haarassa. Yksikään potilas ei lopettanut hoitoa anemian vuoksi Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneessa eikä R-CHOP-hoitoa saaneessa haarassa.

Avoimessa tutkimuksessa GO29365 Polivy-valmisteen ja BR-hoidon yhdistelmää saaneista potilaista 4 % lopetti Polivy-hoidon neutropenian vuoksi verrattuna 2,6 %:iin BR-hoitoa saaneista potilaista, jotka lopettivat hoidon neutropenian vuoksi. Trombosytopenia johti hoidon lopettamiseen Polivy-valmisteen ja BR-hoidon yhdistelmää saaneissa haaroissa 7,9 %:lla potilaista ja BR-hoitoa saaneessa haarassa 5,1 %:lla potilaista. Yksikään potilas ei lopettanut hoitoa anemian vuoksi Polivy-valmisteen ja BR-hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa eikä BR-hoitoa saaneessa haarassa. Polivy-valmisteen ja BR-hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa vähintään vaikeusasteen 3 neutropeniaa raportoitiin 40,4 %:lla, trombosytopeniaa 25,8 %:lla ja anemiaa 12,6 %:lla potilaista.

Perifeerinen neuropatia

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa GO39942 (POLARIX) Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa raportoitiin asteen 1 perifeeristä neuropatiaa 39,1 %:lla potilaista, asteen 2 perifeeristä neuropatiaa 12,2 %:lla potilaista ja asteen 3 perifeeristä neuropatiaa 1,6 %:lla potilaista. R-CHOP-hoitohaarassa raportoitiin asteen 1 perifeeristä neuropatiaa 37,2 %:lla potilaista, asteen 2 perifeeristä neuropatiaa 15,5 %:lla potilaista ja asteen 3 perifeeristä neuropatiaa 1,1 %:lla potilaista. Asteiden 4–5 perifeerisiä neuropatiatapahtumia ei raportoitu Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneessa eikä R-CHOP-hoitoa saaneessa haarassa. Perifeerisen neuropatian vuoksi tutkimushoidon lopetti 0,7 % potilaista Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa verrattuna 2,3 %:iin R-CHOP-hoitohaarassa. Annosta oli pienennetty perifeerisen neuropatian vuoksi 4,6 %:lla Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneista potilaista, kun

taas vastaava luku R-CHOP-hoitoa saaneessa haarassa oli 8,2 %. Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa ensimmäisen perifeerisen neuropatiatapahtuman alkamiseen kuluneen ajan mediaani oli 2,27 kuukautta verrattuna 1,87 kuukauteen R-CHOP-hoitohaarassa. Perifeerinen neuropatia hävisi kliiniseen katkaisupäivämäärään mennessä 57,8 %:lla potilaista verrattuna 66,9 %:iin R-CHOP-hoitoa saaneessa haarassa. Perifeerisen neuropatian häviämiseen kuluneen ajan mediaani oli 4,04 kuukautta Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa verrattuna 4,6 kuukauteen R-CHOP-hoitoa saaneessa haarassa.

Avoimessa tutkimuksessa GO29365 Polivy-valmisteen ja BR-hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa asteen 1 perifeeristä neuropatiaa raportoitiin 15,9 %:lla potilaista ja asteen 2 perifeeristä neuropatiaa raportoitiin 12,6 %:lla potilaista. BR-hoitohaarassa asteen 1 perifeerisiä neuropatiatapahtumia raportoitiin 2,6 %:lla potilaista ja asteen 2 perifeerisiä neuropatiatapahtumia raportoitiin 5,1 %:lla potilaista. Asteen 3 perifeeristä neuropatiaa raportoitiin yksi tapahtuma Polivy-valmisteen ja BR-hoidon yhdistelmää saaneissa haaroissa, mutta perifeeristä neuropatiaa ei raportoitu yhdelläkään potilaalla BR-hoitohaarassa. Asteen 4–5 perifeeristä neuropatiaa ei raportoitu Polivy-valmisteen ja BR-hoidon yhdistelmää saaneissa haaroissa eikä BR-hoitoa saaneessa haarassa. Perifeerisen neuropatian seurauksena 2,6 % potilaista lopetti Polivy-hoidon ja 2,0 %:lla potilaista Polivy-annosta pienennettiin. BR-hoitoa saaneessa haarassa yksikään potilas ei lopettanut hoitoa eikä yhdenkään annosta pienennetty perifeerisen neuropatian vuoksi. Polivy-valmisteen ja BR-hoidon yhdistelmää saaneissa haaroissa ensimmäinen perifeerisen neuropatian tapahtuman ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 1,6 kuukautta, ja 39,1 % potilaista, joilla perifeerisen neuropatian tapahtumia ilmaantui, raportoi tapahtuman hävinneen.

Infektiot

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa GO39942 (POLARIX) infektioita, mukaan lukien keuhkokuumetta ja muun tyyppisiä infektioita, raportoitiin 49,7 %:lla potilaista Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa ja 42,7 %:lla potilaista R-CHOP-hoitohaarassa. Asteen 3-4 infektioita ilmaantui 14,0 %:lle potilaista Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa ja 11,2 %:lle potilaista R-CHOP-hoitohaarassa. Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa vakavia infektioita raportoitiin 14,0 %:lla potilaista ja kuolemaan johtaneita infektioita raportoitiin 1,1 %:lla potilaista. R-CHOP-hoitohaarassa vakavia infektioita raportoitiin 10,3 %:lla potilaista ja kuolemaan johtaneita infektioita raportoitiin 1,4 %:lla potilaista. Hoidon keskeytti infektion vuoksi 7 potilasta (1,6 %) Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa verrattuna 10 potilaaseen (2,3 %) R-CHOP-hoitohaarassa.

Avoimessa tutkimuksessa GO29365 infektioita, mukaan lukien keuhkokuumetta ja muun tyyppisiä infektioita, raportoitiin 48,3 %:lla potilaista Polivy-valmisteen ja BR-hoidon yhdistelmää saaneissa haaroissa ja 51,3 %:lla potilaista BR-hoitohaarassa. Polivy-valmisteen ja BR-hoidon yhdistelmää saaneissa haaroissa raportoitiin vakavia infektioita 27,2 %:lla potilaista ja kuolemaan johtaneita infektioita 6,6 %:lla potilaista. BR-hoitohaarassa vakavia infektioita raportoitiin 30,8 %:lla potilaista ja kuolemaan johtaneita infektioita raportoitiin 10,3 %:lla potilaista. Neljä potilasta (2,6 %) Polivy-valmisteen ja BR-hoidon yhdistelmää saaneissa haaroissa lopetti hoidon infektion vuoksi verrattuna kahteen potilaaseen (5,1 %) BR-hoitohaarassa.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa GO39942 (POLARIX) ei raportoitu progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa.

Avoimessa tutkimuksessa GO29365 yhdellä Polivy-valmisteen sekä bendamustiinin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneella potilaalla todettiin progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia, joka johti potilaan kuolemaan. Potilas oli aiemmin saanut kolmea hoitolinjaa, joihin kuului anti-CD20-vasta-aineita.

Maksatoksisuus

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa GO39942 (POLARIX) maksatoksisuutta raportoitiin 10,6 %:lla potilaista Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa ja 7,3 %:lla potilaista R-CHOP-hoitohaarassa. Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa valtaosa

oli asteen 1–2 tapahtumia (8,7 %), asteen 3 tapahtumia raportoitiin 1,8 %:lla potilaista. Asteen 4 tai 5 tapahtumia ei todettu. Vakavia maksatoksisuustapahtumia raportoitiin 1 potilaalla (0,2 %), ja ne olivat korjautuvia.

Toisessa tutkimuksessa raportoitiin kahdessa tapauksessa vakavaa maksatoksisuutta (hepatosellulaarinen vaurio ja maksan rasvoittuminen), joka oli korjautuvaa.

Maha-suolikanavan toksisuus

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa GO39942 (POLARIX) maha-suolikanavan toksisuustapahtumia raportoitiin 76,1 %:lla potilaista Polivy-valmisteeseen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneissa haarassa verrattuna 71,9 %:iin potilaista R-CHOP-hoitohaarassa. Valtaosa tapahtumista oli asteen 1–2 tapahtumia, ja asteen ≥ 3 tapahtumia raportoitiin 9,7 %:lla potilaista Polivy-valmisteeseen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saaneissa haarassa, ja 8,2 %:lla potilaista R-CHOP-hoitohaarassa. Yleisimmät maha-suolikanavan toksisuuteen liittyvät tapahtumat olivat pahoinvointi ja ripuli.

Avoimessa tutkimuksessa GO29365 maha-suolikanavan toksisuuteen liittyviä tapahtumia raportoitiin 72,8 %:lla potilaista Polivy-valmisteeseen ja BR-hoidon yhdistelmää saaneissa haaroissa ja 66,7 %:lla potilaista BR-hoitohaarassa. Valtaosa tapahtumista oli asteen 1–2 tapahtumia, ja asteen 3–4 tapahtumia raportoitiin 16,5 %:lla potilaista Polivy-valmisteeseen ja BR-hoidon yhdistelmää saaneissa haaroissa ja 12,9 %:lla potilaista BR-hoitohaarassa. Yleisimmät maha-suolikanavan toksisuuteen liittyvät tapahtumat olivat ripuli ja pahoinvointi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Ihmisellä tehdyistä kliinisistä tutkimuksista ei ole kokemusta yliannoksesta. Suurin tähän mennessä tutkittu annos on 2,4 mg/kg, joka annettiin infuusiona laskimoon. Siihen liittyi yleisemmin ja vaikeampiasteisia perifeerisen neuropatian tapahtumia. Jos potilas saa yliannoksen, infuusion antaminen keskeytetään heti ja potilasta seurataan tarkoin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet; muut antineoplastiset lääkeaineet; monoklonaaliset vasta-aineet ATC-koodi: L01FX14

Vaikutusmekanismi

Polatutsumabi-vedotiini on CD79b-kohdennettu vasta-ainelääkekonjugaatti, joka valikoivasti vapauttaa voimakasta mitoa estävää ainetta (monometyyliauristiini E eli MMAE) B-soluihin ja siten tappaa pahanlaatuiset B-solut. Polatutsumabi-vedotiinimolekyyli koostuu humanisoidusta monoklonaalisesta immunoglobuliini G1 -vasta-aineesta, ja siihen katkaistavan linkkerin välityksellä kovalenttisesti sitoutuneesta monometyyliauristiini E:stä. Monoklonaalinen vasta-aine sitoutuu suurella affiniteetillä ja erittäin selektiivisesti CD79b-antigeeniin, joka on B-solureseptorin pintakomponentti. CD79b-antigeenin ilmentyminen rajoittuu B-solulinjassa normaaleihin soluihin (plasmasoluja lukuun ottamatta) ja pahanlaatuisiin B-soluihin. Diffuuseista suurisoluisista B-solulymfoomista > 95 % ilmentää sitä. CD79b-antigeeniin sitouduttuaan polatutsumabi-vedotiini siirtyy nopeasti solun sisään, ja lysosomaaliset proteaasit katkaisevat linkkerin, jolloin

monometyyliauristatiini E vapautuu solun sisään. Monometyyliauristatiini E sitoutuu mikrotubuluksiin ja tappaa jakautuvat solut estämällä solunjakautumisen ja indusoimalla apoptoosin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

Polatutsumabi-vedotiinia suositusannoksina B-solusyöpien hoitoon aiemmin saaneilla potilailla tehdyistä kahdesta avoimesta tutkimuksesta saatujen EKG-tietojen perusteella polatutsumabi-vedotiini ei pidentänyt keskimääräistä QTc-aikaa kliinisesti merkittävästi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aiemmin hoitamaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma

Polivy-valmisteen tehoa arvioitiin kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (POLARIX, GO39942) 879 potilaalla, joilla oli aiemmin hoitamaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma.

Mukaan soveltuneet potilaat olivat iältään 18–80-vuotiaita. Heidän IPI-pisteensä olivat 2–5 ja ECOG-toimintakykynsä oli 0–2. Histologioita olivat diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (tarkemmin määrittelemätön), aktivoituneen B-solun kaltainen (ABC), itukeskussoluperäinen (GCB), high-grade B-solulymfooma (määrittelemätön, double hit, triple hit) ja muut suurisoluisen B-solulymfooman alatyypit (EBV-positiivinen, T-soluvaltainen/histiosyyttivaltainen). Potilailla ei ollut tiedossa olevaa keskushermoston lymfoomaa tai asteen > 1 perifeeristä neuropatiaa.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää tai R-CHOP-hoitoa kuuden 21 päivän pituisen hoitosyklin ajan ja sen jälkeen kummassakin hoitohaarassa lisäksi kaksi hoitosykliä pelkästään rituksimabia. Potilaat ositettiin seuraavasti: IPI-pisteet (2 vs 3–5), sairauteen liittyä tai ei liity suuri tautimassa (leesio $\geq$ 7,5 cm) ja maantieteellinen alue.

Polivy-valmistetta annettiin laskimoon annoksina 1,8 mg/kg hoitosyklien 1–6 päivänä 1. R-CHP-hoitoa tai R-CHOP-hoitoa annettiin hoitosyklien 1–6 päivästä 1 alkaen, minkä jälkeen hoitosyklien 7–8 päivänä 1 annettiin pelkästään rituksimabia. Näissä hoitoharoissa hoito annettiin seuraavasti:

- Polivy-valmisteen ja R-CHP-hoidon yhdistelmää saanut haara: Polivy 1,8 mg/kg, rituksimabi 375 mg/m², syklofosfamidi 750 mg/m², doksorubisiini 50 mg/m² ja prednisoni 100 mg/vrk suun kautta kunkin hoitosyklin päivinä 1–5
- R-CHOP-hoitohara: rituksimabi 375 mg/m², syklofosfamidi 750 mg/m², doksorubisiini 50 mg/m², vinkristiini 1,4 mg/m² ja prednisoni 100 mg/vrk suun kautta kunkin hoitosyklin päivinä 1–5.

Nämä kaksi hoitoryhmää olivat lähtötilanteen demografisten ja sairautta koskevien ominaisuuksien suhteen yleisesti ottaen tasapainossa. Iän mediaani oli 65 vuotta (vaihteluväli 19–80 vuotta), 53,6 % potilaista oli valkoihoisia ja 53,8 % oli miehiä. 43,8 %:lla sairauteen liittyi suuri tautimassa, 38,0 %:lla oli IPI-pisteet 2, 62,0 %:lla oli IPI-pisteet 3–5 ja 88,7 %:lla oli levinneisyysasteen 3 tai 4 tauti. Suurimmalla osalla potilaista (84,2 %) oli diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (mukaan lukien tarkemmin määrittelemätön, aktivoituneen B-solun kaltainen ja itukeskussoluperäinen). Potilaista 211:llä lähtösolutulosta ei raportoitu. Lähtösolun osalta arvioitavissa olleen potilasjoukon (n = 668) geeniekspressioprofiloinnin mukaan 33,1 %:lla potilaista oli aktivoituneen B-solun kaltainen diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma ja 52,7 %:lla potilaista oli itukeskussoluperäinen diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioima etenemättömyysaika. Seuranta-ajan keston mediaani oli 28,2 kuukautta. Yhteenveto tehon tuloksista esitetään taulukossa 5 ja kuvassa 1.

Taulukko 5 Tutkimukseen GO39942 (POLARIX) perustuva yhteenveto tehosta aiemmin hoitamattomista diffuusioisuurisoluista B-solulymfoomaa sairastavilla potilailla

	Polivy + R-CHP N = 440	R-CHOP N = 439
<i>Ensisijainen päätetapahtuma</i>		
Etenemättömyysaika ^{1,*}		
Potilaita, joilla oli tapahtumia, lkm (%)	107 (24,3 %)	134 (30,5 %)
Riskitiheyssuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,73 (0,57; 0,95)	
p-arvo ^{3,**}	0,0177	
2 vuoden etenemättömyysajan estimaatti (%)	76,7	70,2
(95 %:n luottamusväli)	(72,65; 80,76)	(65,80; 74,61)
<i>Keskeiset toissijaiset päätetapahtumat</i>		
Elossaolo ilman tapahtumia (EFS _{eff}) ¹		
Potilaita, joilla oli tapahtuma, lkm (%)	112 (25,5 %)	138 (31,4 %)
Riskitiheyssuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,75 (0,58; 0,96)	
p-arvo ^{3,**}	0,0244	
Objektiivinen vasteluku hoidon päättyessä ²		
Vasteen saaneita (%) (täydellinen vaste, osittainen vaste)	376 (85,5 %)	368 (83,8 %)
Vasteluvun ero (%) (95 %:n luottamusväli)	1,63 (-3,32; 6,57)	
Täydellinen vaste (%) ^{2,*}		
Vasteen saaneita (%)	343 (78,0 %)	325 (74,0 %)
Vasteluvun ero (%) (95 %:n luottamusväli)	3,92 (-1,89; 9,70)	
Osittainen vaste (%)	33 (7,5 %)	43 (9,8 %)
95 %:n Clopper-Pearsonin luottamusväli	[5,22; 10,37]	[7,18; 12,97]

EFSeff: Elossaoloa ilman tapahtumia koskeva teho: käytetään kuvastamaan tehosta johtuvaa elossaoloa ilman tapahtumia ja määritellään ajaksi satunnaistamispäivämäärästä minkä tahansa seuraavista varhaisimpaan ilmaantumiseen: sairauden eteneminen/uusiutuminen, mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema, tutkijan määrittelemä tehon ensisijainen syy, muu kuin sairauden eteneminen/uusiutuminen, joka johti tutkimussuunnitelmassa mainitsemattoman lymfoomahoidon aloittamiseen, jos hoidon päättymisen jälkeen otettiin kudospäyte ja siinä oli nähtävissä jäännöstauteja riippumatta siitä, aloitettiin tutkimussuunnitelmassa mainitsematon lymfoomahoito vai ei

1) tutkijan arvio

2) sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvio

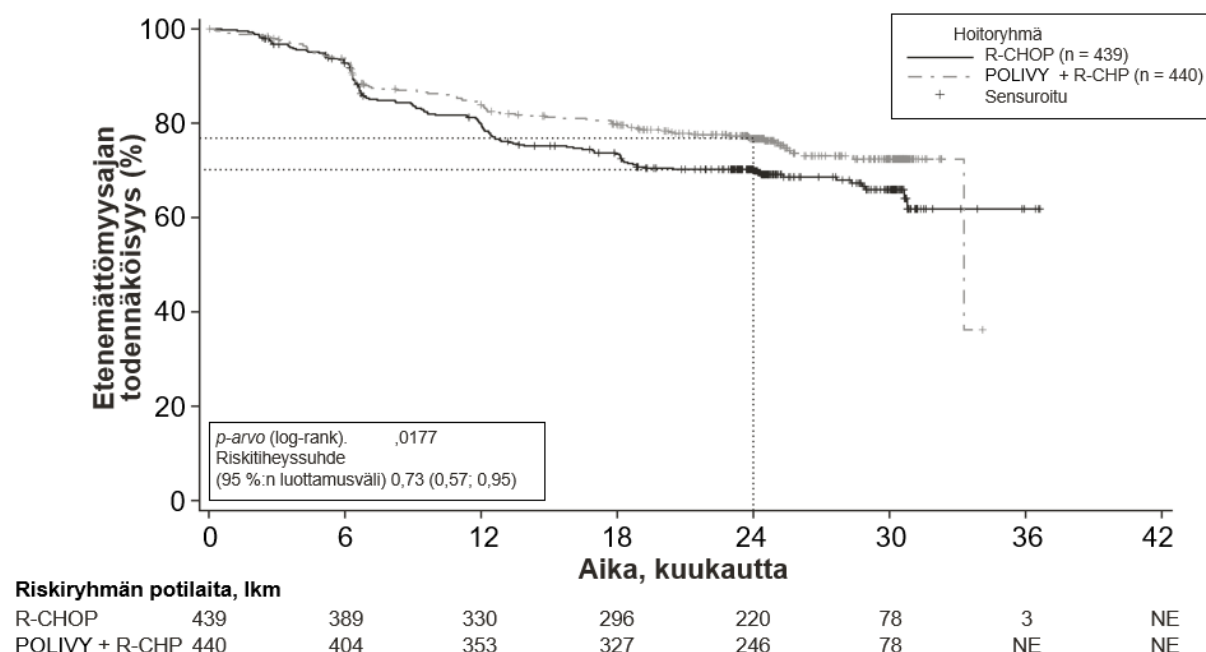
3) Log-rank-testi, ositettu

*Lugano 2014 -vastekriteerien mukaan

**Ositettu IPI-pisteiden (2 vs 3–5), sairauteen liittyvän suuren tautimassan (kyllä/ei), maantieteellisen alueen mukaan

Välialalyysissa elossaolon keskeinen toissijainen päätetapahtuma oli keskeneräinen eikä tilastollista eroa ollut (ositettu riskitiheyssuhde 0,94 [95 %:n luottamusväli 0,65; 1,37]; p = 0,7524).

Kuva 1. Kaplan–Meierin käyrä tutkijan arvioimasta etenemättömyysajasta tutkimuksessa GO39942 (POLARIX)



Uusiutunut tai refraktorinen diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma

Polivy-valmisteen tehoa tutkittiin kansainvälisessä, avoimessa monikeskustutkimuksessa (GO29365), jossa oli mukana 80 potilaan satunnaistettu kohortti, johon kuuluneet potilaat olivat aiemmin saaneet hoitoa diffuusiin suurisoluisen B-solulymfoomaan. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan kuuden 21 päivää kestäneen hoitosyklin ajan Polivy-valmisteen ja BR-hoidon yhdistelmää tai pelkästään BR-hoitoa. Potilaat ositettiin sen mukaan, oliko aiempaan hoitoon saadun vasteen kesto ≤ 12 kuukautta vai > 12 kuukautta.

Mukaan soveltuneille potilaille ei voitu tehdä autologista hematopoieettista kantasolusiirtoa ja heillä oli ollut relapsi tai hoitoon reagoimaton tauti vähintään yhden systeemisen solunsalpaajahoidon jälkeen. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, jotka olivat aiemmin saaneet allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron tai joilla oli keskushermoston lymfooma, transformoitunut indolentti lymfooma, asteen 3b follikulaarinen lymfooma, merkittävä sydän- ja verisuonisairaus tai keuhkosairaus, aktiivisia infektioita, ASAT tai ALAT $> 2,5 \times \text{ULN}$ tai kokonaisbilirubiinipitoisuus $\geq 1,5 \times \text{ULN}$, kreatiniinipitoisuus $> 1,5 \times \text{ULN}$ (tai CrCl < 40 ml/min), paitsi jos nämä johtuivat perussairautena sairastetusta lymfoomasta.

Polivy annettiin laskimoon annoksella 1,8 mg/kg hoitosyklin 1 päivänä 2 ja hoitosyklien 2–6 päivänä 1. Bendamustiini annettiin laskimoon annoksina 90 mg/m² hoitosyklin 1 päivinä 2 ja 3 sekä hoitosyklien 2–6 päivinä 1 ja 2. Rituksimabia annettiin annoksella 375 mg/m² hoitosyklien 1–6 päivänä 1.

Niistä 80 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan Polivy-valmisteen ja BR-hoidon yhdistelmää (n = 40) tai pelkästään BR-hoitoa (n = 40), valtaosa oli valkoihoisia (71 %) ja miehiä (66 %). Iän mediaani oli 69 vuotta (vaihteluväli: 30–86 vuotta). 80 potilaasta 64 potilaan (80 %) ECOG-toimintakykyystatus oli 0–1, ja 80 potilaasta 14 potilaan (18 %) ECOG-toimintakykyystatus oli 2. Valtaosalla potilaista (98 %) oli tarkemmin määrittelemätön diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma. Kaiken kaikkiaan 48 %:lla potilaista oli aktivoituneen B-solun kaltainen (ABC) diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma ja 40 %:lla oli itukeskussoluperäinen (GCB) diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma. Pääasiallisia syitä siihen, että potilaat eivät soveltuneet hematopoieettiseen kantasolusiirtoon, olivat ikä (40 %), riittämätön vaste salvage-hoitoon (26 %) ja aiemmin epäonnistunut siirto (20 %). Aiempien hoitojen lukumäärän mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–7), ja 29 % (n = 23) oli saanut yhtä aiempaa hoitoa, 25 % (n = 20) oli saanut kahta aiempaa hoitoa ja 46 % (n = 37) oli saanut kolmea tai

useampaa aiempaa hoitoa. Satunnaistetussa vaiheen II tutkimuksessa yhtä potilasta lukuun ottamatta kukaan polatutsumabi-vedotiinin ja BR-hoidon yhdistelmää saaneen hoitohaaran potilaista ei ollut aiemmin saanut bendamustiinihoitoa. 80 %:lla potilaista oli hoitoon reagoimaton tauti. Potilailla, jotka saivat polatutsumabi-vedotiinin ja BR-hoidon yhdistelmää, ja joiden CD3+ -lymfosyyttimäärä määritettiin, CD3+ -lymfosyyttien absoluuttinen määrä oli > 200 solua/mikrolitra 95 %:lla potilaista (n=134) kun lymfositit määritettiin ennen hoitoa, 79 %:lla potilaista (n=72) kun lymfositit määritettiin hoidon päättymisen jälkeen ja 83 %:lla potilaista (n=18) kun lymfositit määritettiin 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli täydellisen vasteen saaneiden potilaiden lukumäärä hoidon päättyessä (6–8 viikkoa hoitosyklin 6 päivän 1 tai viimeisen tutkimushoidon jälkeen); täydellisen vasteen saaneiden potilaiden lukumäärä perustui riippumattoman arviointitoimikunnan PET-TT-tutkimuksen avulla tekemään arvioon.

Taulukko 6. Tutkimukseen GO29365 perustuva yhteenveto hoidon tehosta diffuusiin suurisoluisen B-solulymfoomaan aiemmin hoitoa saaneilla potilailla

	Polivy + bendamustiini + rituksimabi N = 40	Bendamustiini + rituksimabi N = 40
	Havainnointiajan mediaani 22 kuukautta	
Ensisijainen päätetapahtuma		
Täydellisen vasteen saaneiden lukumäärä* (riippumattoman arviointitoimikunnan arvio) hoidon päättyessä** Vasteen saaneita (%) Vasteluvun ero (%) (95 %:n luottamusväli) p-arvo (Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliö -testi***)	16 (40,0) 22,5 (2,6; 40,2) 0,0261	7 (17,5)
Keskeiset toissijaiset ja eksploratiiviset pätetapahtumat		
Vasteen kesto (tutkijan arvio) Analyysiin mukaan otettujen potilaiden lukumäärä Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtuma Vasteen kestoajan mediaani (95 %:n luottamusväli), kuukautta Riskitiheyssuhde (HR) (95 %:n luottamusväli) p-arvo (log-rank-testi, ositettu***)	28 17 (60,7) 10,3 (5,6; NE) 0,44 (0,20; 0,95) 0,0321	13 11 (84,6) 4,1 (2,6; 12,7)
Kokonaisvasteluku* (tutkijan arvio) hoidon pättyessä** Vasteen saaneita (%) (täydellinen vaste, osittainen vaste) Vasteluvun ero (%) (95 %:n luottamusväli) p-arvo (Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliö -testi***) Täydellinen vaste (%) Vasteluvun ero (%) (95 %:n luottamusväli) p-arvo (Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliö -testi***) Osittainen vaste (%) 95 %:n Clopper-Pearsonin luottamusväli	19 (47,5) 30,0 (9,5; 47,4) 0,0036 17 (42,5) 27,5 (7,7; 44,7) 0,0061 2 (5,0) [0,6; 16,9]	7 (17,5) 1 (2,5) [0,06; 13,2]
Paras kokonaisvasteluku* (tutkijan arvio) Vasteen saaneita (%) (täydellinen vaste, osittainen vaste) Vasteluvun ero (%) (95 %:n luottamusväli) Täydellinen vaste (%) 95 %:n Clopper-Pearsonin luottamusväli Osittainen vaste (%) 95 %:n Clopper-Pearsonin luottamusväli	28 (70,0) 37,5 (15,6; 54,7) 23 (57,5) [40,9; 73,0] 5 (12,5) [4,2; 26,8]	13 (32,5) 8 (20,0) [9,1; 35,7] 5 (12,5) [4,2; 26,8]

NE = ei arvioitavissa (not evaluable)

*Muokattujen Lugano 2014 -kriteerien mukaan: täydellinen vaste edellytti PET-TT-kuvauksella tehdyn varmistuksen luuytimistä. PET-TT-kuvaukseen perustuva osittainen vaste edellytti sekä PET-TT-kriteerien että TT-kriteerien täyttymistä.

**6–8 viikkoa hoitosyklin 6 päivän 1 tai viimeisen tutkimushoidon jälkeen

*** Ositettu vasteen kestolla ennen hoitoa (≤ 12 kuukautta vs > 12 kuukautta)

Kokonaiselossaolo (OS) oli eksploratiivinen päätetapahtuma, joka ei ollut tyypin I virheen suhteen kontrolloitu. Polivy-valmisteen sekä bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmää saaneen hoitohaaran kokonaiselossaolon mediaani oli 12,4 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 9,0; ei arvioitavissa) verrattuna 4,7 kuukauteen (95 %:n luottamusväli: 3,7; 8,3) vertailuhaarassa. Kokonaiselossaolon riskitehyssuhteen (HR) vakioimaton estimaatti oli 0,42. Lähtötilanteen kovariaattien vaikutusta selvitetessä kokonaiselossaolon riskitehyssuhteeksi vakioitiin 0,59. Kovariaatteja olivat primaari refraktorinen status, aiempien hoitolinjojen lukumäärä, IPI-luokka ja aiempi kantasolusiirto.

Tutkijan arvioima etenemättömyysaika (PFS) oli eksploratiivinen päätetapahtuma, joka ei ollut tyypin I virheen suhteen kontrolloitu. Polivy-valmisteen sekä bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmää saaneen hoitohaaran taudin etenemättömyysajan mediaani oli 7,6 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 6,0; 17,0) verrattuna 2,0 kuukauteen (95 %:n luottamusväli: 1,5; 3,7) vertailuhaarassa. Etenemättömyysajan riskitehyssuhteen vakioimaton estimaatti oli 0,34.

Immunogeenisuus

Immuunivaste on samoin kuin muiden proteiinilääkevalmisteiden käytössä mahdollinen myös polatutsumabi-vedotiinihoitoa saaneilla potilailla. GO39442-tutkimuksessa (POLARIX) 1,4 %:lla (6/427) potilaista ja GO29365-tutkimuksessa 5,2 %:lla (12/233) potilaista testitulos polatutsumabi-vedotiinin vasta-aineille oli positiivinen, mutta yhdelläkään näistä potilaista neutraloivien vasta-aineiden testitulos ei ollut positiivinen. Polatutsumabi-vedotiinin vasta-aineille positiivisen testituloksen saaneiden potilaiden lukumäärä oli pieni, joten immunogeenisuuden mahdollisesta vaikutuksesta tehoon tai turvallisuuteen ei voida tehdä päätelmiä.

Immunogeenisuusmäärittelyn tulokset ovat hyvin riippuvaisia monista tekijöistä, kuten määrityksen herkkyydestä ja spesifisyydestä, määritysmenetelmästä, näytteen käsittelystä, näytteenottoajankohdasta, samanaikaisista lääkityksistä ja perussairaudesta. Tämän vuoksi polatutsumabi-vedotiinin vasta-aineiden ilmaantuvuuden vertaaminen muiden valmisteiden vasta-aineiden ilmaantuvuuteen voi olla harhaanjohtavaa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Polivy-valmisteen käytöstä kypsien B-solukasvainten hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Vasta-aineeseen konjugoidun monometyyliauristatiini E:n (acMMAE) altistus plasmassa lisääntyi annosriippuvaisesti, kun polatutsumabi-vedotiinin annos oli 0,1–2,4 mg/kg. Ensimmäisen 1,8 mg/kg polatutsumabi-vedotiiniannoksen jälkeen vasta-aineeseen konjugoidun monometyyliauristatiini E:n keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) oli 803 ($\pm$ 233) ng/ml ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala nollasta äärettömään (AUC_{inf}) oli 1860 ($\pm$ 966) vrk•ng/ml. Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että vasta-aineeseen konjugoidun monometyyliauristatiini E:n AUC-arvo suureni hoitosykliä 3 noin 30 % hoitosyklin 1 AUC-arvoon verrattuna ja saavutti yli 90 % hoitosyklin 6 AUC-arvosta. Vasta-aineeseen konjugoidun monometyyliauristatiini E:n terminaalinen puoliintumisaika hoitosykliä 6 oli noin 12 vuorokautta (95 %:n luottamusväli 8,1–19,5 vuorokautta). Vasta-aineeseen konjugoidun monometyyliauristatiini E:n ennustettu pitoisuus hoitosyklin 6 lopussa on populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella noin 80 % teoreettisesta vakaan tilan arvosta.

Altistus konjugoimattomalle monometyyliauristatiini E:lle, joka on polatutsumabi-vedotiinin sytotoksinen komponentti, suureni annosriippuvaisesti, kun polatutsumabi-vedotiinin annos oli 0,1–2,4 mg/kg. Monometyyliauristatiini E:n pitoisuus plasmassa noudatti muodostumisnopeuden rajoittamaa kinetiikkaa. Ensimmäisen 1,8 mg/kg polatutsumabi-vedotiiniannoksen jälkeen C_{max} oli 6,82 ($\pm$ 4,73) ng/ml, aika huippupitoisuuteen plasmassa oli noin 2,5 vuorokautta ja terminaalinen puoliintumisaika oli noin 4 vuorokautta. Plasmassa altistus konjugoimattomalle monometyyliauristatiini E:lle on < 3 % altistuksesta vasta-aineeseen konjugoidulle monometyyliauristatiini E:lle. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella altistus (AUC-arvo) konjugoimattomalle monometyyliauristatiini E:lle vähenee kolmen viikon välein toistuvassa annossa.

Populaatiofarmakokineettisiin simulaatioihin perustuva *post-hoc*-analyysi ennusti yli 100 kg painoisen potilaan altistuksen konjugoimattomalle monometyyliauristatiini E:lle suurenevan enintään 55 %.

Imeytyminen

Polivy annetaan infuusiona laskimoon. Muita antoreittejä ei ole tutkittu.

Jakautuminen

Vasta-aineeseen konjugoidun monometyyliauristatiini E:n keskusjakautumistilavuuden populaatioestimaatti oli 3,15 l, mikä on lähes plasman tilavuus. Monometyyliauristatiini E sitoutuu kohtalaisesti (71–77 %) *in vitro* ihmisen plasman proteiineihin. Monometyyliauristatiini E ei jakaudu merkittävästi ihmisen veren punasoluihin *in vitro*: veren ja plasman välinen suhde on 0,79:0,98.

In vitro -tiedot osoittavat, että monometyyliauristatiini E on P-gp:n substraatti, joka ei kuitenkaan kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina estä P-gp:tä.

Biotransformaatio

Polatutsumabi-vedotiini oletettavasti kataboloituu potilaissa, minkä seurauksena muodostuu pieniä peptidejä, aminohappoja, konjugoimatonta monometyyliauristatiini E:tä ja konjugoimattomaan monometyyliauristatiini E:hen liittyviä kataboliitteja. Monometyyliauristatiini E:n metaboliittien pitoisuutta ihmisen plasmassa ei ole mitattu.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että monometyyliauristatiini E on CYP3A4/5:n substraatti, mutta ei induoi pääasiallisia CYP-entsyymejä. Monometyyliauristatiini E on heikko CYP3A4/5:n aikariippuvainen estäjä, mutta kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina se ei estä CYP3A4/5:tä kilpailevasti.

Monometyyliauristatiini E ei estä CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- tai CYP2D6-entsyymejä.

Eliminaatio

Konjugaatti (acMMAE) eliminoiduu populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella pääasiassa epäspesifisen lineaarisen puhdistumareitin kautta nopeudella 0,9 l/vrk. *In vivo* -tutkimukset polatutsumabi-vedotiinia (radioaktiivisesti merkitty MMAE) saaneilla rotilla osoittavat, että valtaosa radioaktiivisuudesta erittyy ulosteisiin ja pieni osa radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan.

Pediatriset potilaat

Polatutsumabi-vedotiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla (< 18-vuotiailla).

Läkkäät potilaat

Ikä ei populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella vaikuttanut vasta-aineeseen konjugoidun monometyyliauristatiini E:n ja konjugoimattoman monometyyliauristatiini E:n farmakokinetiikkaan.

19–89-vuotiailla potilailla. Vasta-aineeseen konjugoidun monometyyliauristiini E:n ja konjugoimattoman monometyyliauristiini E:n farmakokinetiikassa ei populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella havaittu merkittäviä eroja < 65-vuotiaiden (n = 394) ja ≥ 65-vuotiaiden (n = 495) potilaiden välillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää (CrCl 60–89 ml/min, n = 361) tai keskivaikeaa (CrCl 30–59 ml/min, n = 163) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla altistus vasta-aineeseen konjugoidulle monometyyliauristiini E:lle ja konjugoimattomalle monometyyliauristiini E:lle on populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali (CrCl ≥ 90 ml/min, n = 356). Vaikean munuaisten vajaatoiminnan (CrCl 15–29 ml/min, n = 4) vaikutuksesta farmakokinetiikkaan ei ole riittävästi tietoa. Loppuvaiheen munuaissairautta ja/tai dialyysihoitoa saavista potilaista ei ole tietoja saatavissa.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ASAT- tai ALAT-arvo > 1,0–2,5 × viitearvojen yläraja [ULN] tai kokonaisbilirubiinipitoisuus > 1,0–1,5 × ULN, n = 133) altistus vasta-aineeseen konjugoidulle monometyyliauristiini E:lle on populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella samankaltainen, kun taas konjugoimattoman monometyyliauristiini E:n AUC-arvo on enintään 40 % suurempi kuin potilailla, joiden maksan toiminta on normaali (n = 737).

Keskivaikean maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 1,5–3 × ULN, n = 11) vaikutuksesta farmakokinetiikkaan ei ole riittävästi tietoa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista tai maksansiirron saaneista potilaista on vähän tietoja saatavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeeminen toksisuus

Sekä rotilla että cynomolgus-apinoilla monometyyliauristiini E:n ja polatutsumabi-vedotiinin antamiseen liittyviä vallitsevia systeemisiä toksisuuksia olivat mm. korjautuva luuydintoksisuus ja siihen liittyvät vaikutukset perifeerisen veren soluihin.

Genotoksisuus

Polatutsumabi-vedotiinilla ei ole tehty erityisiä mutageenisuustutkimuksia. Monometyyliauristiini E ei ollut mutageeninen bakteerien käänteismutaatiomäärityksessä (Amesin testi) eikä hiiren lymfoomamutaatiotestissä (L5178Y mouse lymphoma forward mutation assay).

Monometyyliauristiini E oli todennäköisesti aneugeenisen mekanismin kautta genotoksinen rotan luuytimen mikrotumakokeessa. Monometyyliauristiini E on mikrotubuluksia hajottava aine, joten tämä mekanismi on yhdenmukainen sen farmakologisen vaikutuksen kanssa.

Karsinogeenisuus

Polatutsumabi-vedotiinilla ja/tai monometyyliauristiini E:llä ei ole tehty erityisiä karsinogeenisuustutkimuksia.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Polatutsumabi-vedotiinilla ei ole tehty erityisiä hedelmällisyyttä koskevia eläinkokeita. Rotilla tehdyn 4 viikkoa kestäneen toksisuuskokeen tulokset osoittavat, että polatutsumabi-vedotiini voi heikentää urosten lisääntymistoimintoja ja hedelmällisyyttä. Kivesten siementiehyen rappeuma ei korjautunut 6 viikkoa kestäneen hoidottoman jakson aikana. Löydökset korreloivat annoksia ≥ 2 mg/kg saaneiden urosten kivesten vähentyneen painon kanssa sekä pienten ja/tai pehmeiden kivesten silmin

havaittavien löydösten kanssa niiden eläinten avauksessa, jotka eivät toipuneet eläinkokeen toimenpiteistä.

Lisääntymistoksisuus

Polatutsumabi-vedotiinilla ei ole tehty erityisiä teratogeenisuutta koskevia eläinkokeita. Tiineille rotille 0,2 mg/kg:n suuruisina annoksina annettu monometyyliauristatiini E -hoito aiheutti alkiokuolleisuutta ja sikiöille epämuodostumia (kuten kielen työntymistä ulos suusta, raajojen virhekiertymää, vatsahalkioita ja alaleuan synnynnäistä puuttumista). Monometyyliauristatiini E -annoksista 0,2 mg/kg rotille aiheutuva systeeminen altistus (AUC) on noin 50 % AUC-arvosta potilailla, jotka saavat suositellun Polivy-annoksen 1,8 mg/kg 21 vuorokauden välein.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Meripihkahappo
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Sakkarosi
Polysorbaatti 20 (E 432)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä laimentaa muilla lääkevalmisteilla, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

30 kuukautta.

Liuotettu kuiva-aine eli välikonsentraatti

Välikonsentraatti pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos välikonsentraattia ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C), paitsi jos kuiva-aine on liuotettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Välikonsentraatin käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu enintään 72 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C) ja enintään 24 tuntia huoneenlämpötilassa (9 °C – 25 °C).

Laimennettu liuos

Laimennettu infuusioliuos pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C), paitsi jos liuos on laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Käyttövalmiiksi laimennetun liuoksen kemialliset ja fysikaaliset säilyvyysajat esitetään taulukossa 7. Jos säilytysaika ylittää taulukossa 7 mainitut rajat, hävitä laimennettu Polivy-liuos.

Taulukko 7. Käyttövalmiiksi laimennetun infuusioliuoksen osoitetut kemialliset ja fysikaaliset säilyvyysajat

Infuusioliuoksen valmistamiseen käytettävä liuotin	Laimennetun infuusionliuoksen säilytysolosuhteet¹
9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos	Enintään 72 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C) tai enintään 4 tuntia huoneenlämmössä (9 °C – 25 °C)
4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridiliuos	Enintään 72 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C) tai enintään 8 tuntia huoneenlämmössä (9 °C – 25 °C)
5 % glukoosiliuos	Enintään 72 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C) tai enintään 8 tuntia huoneenlämmössä (9 °C – 25 °C)

¹ Valmisteen säilyvyyden varmistamiseksi mainittuja säilytysaikoja ei saa ylittää.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Välikonsentraatin ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polivy 30 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos:

6 ml:n injektiopullo (väritön tyyppi 1 lasi), jossa on tulppa (fluorihartsilaminaattia) ja alumiinisinetti sekä irti napsautettava muovikorkki. Injektiopullo sisältää 30 mg polatutsumabi-vedotiinia. Pakkauskoko: yksi injektiopullo.

Polivy 140 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos:

20 ml:n injektiopullo (väritön tyyppi 1 lasi), jossa on tulppa (fluorihartsilaminaattia) ja alumiinisinetti sekä irti napsautettava muovikorkki. Injektiopullo sisältää 140 mg polatutsumabi-vedotiinia. Pakkauskoko: yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varotoimet

Polivy sisältää sytotoksisen komponentin. Annetaan sytostaattien käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa. Noudatetaan antineoplastisten ja sytotoksisten lääkkeiden asianmukaisia käsittely- ja hävittämisohjeita.

Käyttökuntoon saatettu valmiste ei sisällä säilytysainetta ja on tarkoitettu vain yhteen käyttökertaan. Tämän lääkevalmisteen kaikessa käsittelyssä noudatetaan asianmukaista aseptista tekniikkaa.

Polivy on ennen antoa saatettava käyttökuntoon käyttämällä steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä ja laimennettava edelleen infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneestettä, 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-injektioneestettä tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Välikonsentraatti ja infuusioliuos eivät saa jäätyä eikä niitä saa altistaa suoralle auringonvalolle.

Ohjeet kuiva-aineen liuottamiseen eli välikonsentraatin valmistamiseen

- **Polivy 30 mg:** Käytä steriiliä ruiskua, ja injisoi hitaasti 1,8 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä 30 mg Polivy-valmistetta sisältävään injektiopulloon, jolloin saadaan kerta-annos 20 mg/ml polatutsumabi-vedotiinia sisältävää liuosta. Kohdista nestesuihku injektiopullon seinään eikä suoraan kylmäkuivattuun kuiva-ainekakkuun.
- **Polivy 140 mg:** Käytä steriiliä ruiskua, ja injisoi hitaasti 7,2 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä 140 mg Polivy-valmistetta sisältävään injektiopulloon, jolloin saadaan kerta-annos 20 mg/ml polatutsumabi-vedotiinia sisältävää liuosta. Kohdista nestesuihku injektiopullon seinään eikä suoraan kylmäkuivattuun kuiva-ainekakkuun.
- Pyörittele injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Ei saa ravistaa.
- Tarkista, ettei välikonsentraatti ole värjäytynyttä eikä siinä ole hiukkasia. Välikonsentraatti on väritöntä tai hieman ruskeaa, kirkasta tai hieman opalisoivaa, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Jos välikonsentraatti on värjäytynyttä tai sameaa tai jos siinä on näkyviä hiukkasia, älä käytä liuosta.

Laimennusohjeet

1. Polivy on laimennettava lopulliseen pitoisuuteen 0,72–2,7 mg/ml infuusiopussiin, jonka tilavuus on vähintään 50 ml ja joka sisältää 9 mg/ml natriumkloridiliuosta, 4,5 mg/ml natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.
2. Laske tarvittava välikonsentraatin liuostilavuus (20 mg/ml) tarvittavan annoksen perusteella (ks. jäljempänä):

$$\text{Edelleen laimennettava Polivy-kokonaisannos (ml)} = \frac{\text{Polivy-annos (mg/kg)} \times \text{potilaan paino (kg)}}{\text{Välikonsentraatin pitoisuus (20 mg/ml)}}$$

3. Vedä injektiopullosta steriiliin ruiskuun tarvittava tilavuus Polivy-välikonsentraattia ja laimenna se infuusiopussiin. Hävitä injektiopulloon käyttämättä jäävä valmiste.
4. Sekoita varovasti kääntelemällä infuusiopussia hitaasti. Ei saa ravistaa.
5. Tarkista, ettei infuusiopussissa ole hiukkasia. Hävitä, jos havaitset hiukkasia.

Vältä käyttövalmiiksi sekoitetun infuusioliuoksen kuljettamista, koska ravistelu voi aiheuttaa kokkaroitumista. Jos käyttövalmiiksi sekoitettua infuusioliuosta kuljetetaan, poista infuusiopussista ilma ja rajoita kuljetus huoneenlämmössä (9 °C – 25 °C) 30 minuuttiin tai jääkaapissa (2 °C – 8 °C) 24 tuntiin. Jos ilma poistetaan, tarvitaan infuusiovälineet, joissa on ilmareiällä varustettu neula (spike), jotta varmistetaan tarkka annostelu infuusion aikana. Laimennetun valmisteen kokonaissäilytysaika ja kuljetusaika yhteensä eivät saa ylittää taulukossa 7 mainittua säilytysaikaa (ks. kohta 6.3).

Polivy on annettava sille tarkoitetun infuusiioletkun (varustettu steriilillä, pyrogeenittömällä, niukasti proteiineja sitovalla letkun sisällä olevalla tai siihen kiinnitetyllä suodattimella, jonka huokoskoko on 0,2 tai 0,22 mikrometriä) sekä katetrin kautta.

Polivy on yhteensopiva infuusiopussien kanssa, joissa valmisteen kanssa kosketuksissa oleva materiaali on polyvinyylikloridia (PVC) tai polyolefiineja, kuten polyeteeniä (PE) tai polypropeenaa. Yhteensopimattomuutta ei ole havaittu myöskään käytettäessä infuusiovälineitä tai -tarvikkeita, joissa valmisteen kanssa kosketuksissa oleva materiaali on PVC:tä, polyeteeniä, polyuretaania, polybutadieenia, akryylnitriilibutadieenistyreeniä, polykarbonaattia, polyeetteriuretaania, fluorattua eteeni-propeenaa tai polytetrafluorieteeniä, tai käytettäessä suodatinkalvoja, jotka on valmistettu polyeetterisulfonista tai polysulfonista.

Hävittäminen

Polivy on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. tammikuuta 2020
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3. joulukuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Sveitsi

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4058 Basel
Sveitsi

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

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

Polivy 140 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
polatutsumabi-vedotiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 140 mg polatutsumabi-vedotiinia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml sisältää 20 mg polatutsumabi-vedotiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Meripihkahappo, natriumhydroksidi, sakkaroosi, polysorbaatti 20.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen
Ei saa ravistaa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1388/001

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Polivy 140 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
polatutsumabi-vedotiini
Laskimoon

2. ANTOTAPA

i.v. käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

140 mg

6. MUUTA

Sytotoksinen

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

Polivy 30 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
polatutsumabi-vedotiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 30 mg polatutsumabi-vedotiinia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml sisältää 20 mg polatutsumabi-vedotiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Meripihkahappo, natriumhydroksidi, sakkaroosi, polysorbaatti 20.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen
Ei saa ravistaa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1388/002

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Polivy 30 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
polatutsumabi-vedotiini
Laskimoon

2. ANTOTAPA

i.v. käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 mg

6. MUUTA

Sytotoksinen

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Polivy 30 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Polivy 140 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
polatutsumabi-vedotiini

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Polivy on ja mihin sitä käytetään

Mitä Polivy on?

Polivy on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena polatutsumabi-vedotiinia.

Sitä käytetään aina yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa – ks. jäljempänä Minkä muiden lääkkeiden kanssa Polivy-valmistetta annetaan.

Mihin Polivy-valmistetta käytetään

Polivy-valmistetta annetaan diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulymfoomaksi kutsutun sairauden hoitoon, kun sairauteen ei ole aiemmin annettu hoitoa.

Polivy-valmistetta annetaan diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulymfoomaksi kutsutun sairauden hoitoon myös, kun sairaus on uusiutunut tai se ei ole parantunut

- vähintään yhden aiemman hoidon jälkeen ja
- kun sinulle ei voida tehdä kantasolusiirtoa.

Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma on syöpä, joka saa alkunsa B-lymfosyyteistä (kutsutaan myös B-soluiksi). B-lymfosyytit ovat eräänlaisia verisoluja.

Miten Polivy vaikuttaa

Polivy sisältää ainetta, jota kutsutaan nimellä monoklonaalinen vasta-aine, sekä ainetta, joka on nimeltään MMAE eli monometyyliauristiini E ja joka voi tuhota syövän.

- Lääkkeen monoklonaalinen vasta-aineosa sitoutuu B-soluissa olevaan kohteeseen.
- B-soluun sitoutunut lääkeaine vapauttaa MMAE:ta B-soluihin ja tuhoaa niitä.

Minkä muiden lääkkeiden kanssa Polivy-valmistetta annetaan

Polivy annetaan yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa:

- rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa aiemmin hoitamattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon
- rituksimabin ja bendamustiinin kanssa uusiutuneen tai hoitoon vastaamattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon vähintään yhden aiemman hoidon jälkeen ja jos sinulle ei voida tehdä kantasolusiirtoa.

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

Sinulle ei saa antaa Polivy-valmistetta

- jos olet allerginen polatutsumabi-vedotiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
 - jos sinulla on parhaillaan jokin aktiivinen vaikea-asteinen infektio.
- Jos edellä mainitut koskevat sinua, sinulle ei saa antaa Polivy-valmistetta. Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin sinulle annetaan Polivy-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Jos jokin seuraavista koskee sinua (tai et ole siitä varma), keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Polivy-valmistetta:

- jos sinulla on joskus ollut aivojen tai hermoston häiriöitä, kuten
 - muistihäiriöitä
 - liikkumisvaikeuksia tai aistimuksia kehossa, kuten pistelyä ja kihelmöintiä, polttavaa tunnetta, kipua ja epämiellyttäviä tuntemuksia jopa vähäisestä kosketuksesta
 - näköhäiriöitä
- jos sinulla on joskus ollut maksan toimintahäiriöitä
- jos epäilet, että sinulla on jokin infektio tai sinulla on ollut pitkään kestäviä tai toistuvia infektioita, kuten herpestä (ks. Infektiot kohdassa 4)
- jos olet saamassa rokotuksen tai jos sinulle suunnitellaan rokotuksen antamista lähiaikoina.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole siitä varma), käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin sinulle annetaan Polivy-valmistetta.

Tarkkaile seuraavia haittavaikutuksia

Polivy voi aiheuttaa joitakin vakavia haittavaikutuksia, joista on heti kerrottava lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tällaisia ovat:

Luuydinlama

Luuydinlama on häiriötila, jossa normaalien verisolujen tuotanto vähenee, minkä seurauksena veren punasolujen, veren valkosolujen ja verihiutaleiden määrä vähenee. Lääkäri ottaa verikokeita verisolujen määrän tarkistamiseksi.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti

- jos sinulle ilmaantuu vilunväreitä tai vilunpuistatuksia
- jos sinulla on kuumetta
- jos sinulla on päänsärkyä
- jos olet väsynyt
- jos sinulla on huimausta
- jos olet kalpea

- jos sinulla on epätavallista verenvuotoa, mustelmia ihon alla, verenvuoto kestää verikokeen ottamisen jälkeen tavanomaista pidempään tai verenvuotoa ikenistä.

Perifeerinen neuropatia

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on oireita, joihin liittyy muutoksia ihon tuntoherkkyydessä, etenkin käsissä tai jalkaterissä, kuten

- tunnottomuutta
- kihelmöintiä
- polttavaa tunnetta
- kipua
- epämukavuuden tunnetta tai heikotusta
- kävelyvaikeuksia.

Jos sinulla on ollut tällaisia oireita ennen Polivy-hoitoa, kerro heti lääkärille, jos nämä oireet muuttuvat.

Jos sinulla on perifeerisen neuropatian oireita, lääkäri voi pienentää annostasi.

Infektiot

Infektioiden oireet ja löydökset ovat yksilöllisiä, joten kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti, jos sinulle kehittyi infektion oireita, kuten

- kuumetta
- yskää
- kipua rintakehässä
- väsymystä
- kivuliasta ihottumaa
- kurkkukipua
- kirvelyä virtsaamisen yhteydessä
- heikotuksen tunnetta tai yleistä sairaudentunnetta.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (eli PML)

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia on hyvin harvinainen ja hengenvaarallinen aivoinfektio, jota on havaittu yhdellä potilaalla, joka sai Polivy-hoitoa yhdessä bendamustiinin ja toisen, obinututsumabi-nimisen lääkkeen kanssa.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti, jos sinulla on

- muistamattomuutta
- puhevaikeuksia
- kävelyvaikeuksia
- näköhäiriöitä.

Jos sinulla on ollut tällaisia oireita ennen Polivy-hoitoa, kerro heti lääkärille, jos nämä oireet muuttuvat. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Tuumorilyysioireyhtymä

Joillekin henkilöille voi kehittyä joidenkin veren kemiallisten aineiden (kuten kaliumin ja virtsahapon) pitoisuuksien poikkeavuuksia, mikä johtuu syöpäsolujen nopeasta hajoamisesta hoidon aikana. Tätä kutsutaan tuumorilyysioireyhtymäksi. Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja ottaa verikokeita tuumorilyysioireyhtymän toteamiseksi.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioreaktioita, allergisia tai anafylaktisia (vaikeampiasteisia allergisia) reaktioita voi esiintyä. Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkkailee hättävaiikutuksia infuusion aikana ja 30–90 minuutin ajan infuusion jälkeen. Jos sinulle ilmaantuu vakava reaktio, lääkäri saattaa lopettaa Polivy-hoidon.

Maksavaurio

Tämä lääke voi aiheuttaa maksasolutulehduksen tai maksasoluvaurion, joka vaikuttaa maksan normaaliin toimintaan. Vaurioituneista maksasoluista voi vapautua runsaasti tiettyjä aineita (maksaentsyymejä ja bilirubiinia) verenkiertoon, ja nämä aineet voidaan havaita verikokeista.

Tämä on useimmiten oireetonta, mutta kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle ilmaantuu

- ihon tai silmänvalkuaisten muuttumista keltaiseksi (ikterus).

Lääkäri ottaa verikokeita maksan toiminnan tutkimiseksi ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei pidä käyttää lasten tai alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, koska sen käytöstä näille ikäryhmille ei ole tietoja.

Muut lääkevalmisteet ja Polivy

Muut lääkevalmisteet ja rokotteet

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle myös, jos sinun on tarkoitus saada jokin rokotus tai jos tiedät, että lähiaikoina tarvitset rokotuksen.

Ehkäisy (naiset ja miehet)

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 9 kuukauden ajan viimeisen Polivy-annoksen jälkeen.

Miesten on käytettävä ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen Polivy-annoksen jälkeen.

Raskaus

On tärkeää, että kerrot lääkärille ennen hoitoa ja hoidon aikana, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista. Tämä on tärkeää siksi, että Polivy voi vaikuttaa vauvan terveyteen.

Et saa käyttää tätä lääkettä, jos olet raskaana, paitsi jos sinä ja lääkäri yhdessä katsotte, että hyödyt sinulle ovat sikiölle aiheutuvia mahdollisia riskejä suuremmat.

Imetys

Älä imetä Polivy-hoidon aikana äläkä vähintään 3 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen, koska pieni määrä Polivy-valmistetta voi erittyä rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Miehiä kehoitetaan hakeutumaan siittiöiden talteenottoon ja säilytykseen ennen hoitoa tällä lääkkeellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Polivy-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja kykyyn pyöräillä sekä työkalujen tai koneiden käyttökyykyyn. Jos sinulle tulee infuusion liittyviä reaktioita tai hermovaurio tai jos sinulla on väsymystä, heikotusta tai huimausta (ks. kohta 4), älä aja, pyöräile äläkä käytä mitään työkaluja tai koneita ennen kuin reaktio häviää.

Lisätietoja haittavaikutuksista, ks. kohta 4.

Polivy sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Polivy sisältää polysorbaattia

Polivy 30 mg sisältää 1,8 mg polysorbaattia 20 per injektiopullo. Polivy 140 mg sisältää 8,4 mg polysorbaattia 20 per injektiopullo, mikä vastaa 1,2 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Polivy-valmistetta annetaan

Polivy annetaan sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla kokemusta tällaisten hoitojen antamisesta.

Polivy annetaan 90 minuutin kestoisena tiputuksena laskimoon.

Miten paljon Polivy-valmistetta annetaan

Tämän lääkkeen annos perustuu painoosi.

- Tavanomainen aloitusannos on 1,8 mg painokiloa kohden.
- Jos sinulla on perifeerinen neuropatia, lääkäri saattaa pienentää annostasi.

Miten usein Polivy-valmistetta annetaan?

- Yksi hoitosykli kestää 21 päivää.
- Sinulle annetaan kuusi Polivy-hoitosykliä yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa.

Minkä muiden lääkkeiden kanssa Polivy annetaan?

- rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa aiemmin hoitamattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon tai
- rituksimabin ja bendamustiinin kanssa uusiutuneen tai hoitoon vastaamattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon vähintään yhden aiemman hoidon jälkeen – ja jos sinulle ei voida tehdä kantasolusiirtoa.

Jos Polivy-annos jää saamatta

Jos unohdat hoitokäynnin, sovi heti uusi käynti. On hyvin tärkeää, ettei yksikään annos jää saamatta, jotta hoito mahdollisimman hyvin.

Jos lopetat Polivy-hoidon

Älä lopeta Polivy-hoitoa keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa, sillä voitisi voi huonontua hoidon lopettamisen seurauksena.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytössä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Vakavat haittavaikutukset

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa. Kyse saattaa olla uusista oireista tai muutoksista nykyisiin oireisiin.

- infuusioon liittyvät reaktiot – lääkäri tutkii sinulta nämä 30–90 minuutin kuluttua hoidosta
- kuume ja vilunväreet
- ihottuma/nokkosihottuma
- vaikea-asteiset infektiot
- keuhkokuume (keuhkoinfektio)
- herpesinfektio
- virusinfektiot
- ylähengitysteiden infektiot
- ihoinfektio
- virtsatieinfektio
- epätavallinen verenvuoto tai mustelmat ihon alla
- muistamattomuus, puhevaikeudet, kävelyvaikeudet tai näkövaikeudet
- ihon tai silmänvalkuaisten muuttuminen keltaisiksi
- hengästyneisyys ja hengitysvaikeudet.

Muita haittavaikutuksia

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

- keuhkokuume (keuhkoinfektio)
- nenän vuotaminen, aivastelu, kurkkukipu ja yskä (ylähengitysteiden infektiot)
- tunnottomuus, kihelmöinti, polttava tuntemus, kipu, epämiellyttävät tuntemukset tai heikotus ja/tai kävelyvaikeudet (perifeerinen neuropatia)
- kuume
- yskä
- oksentelu
- ripuli tai ummetus
- suun ja/tai suoliston arkuus tai tulehdus (mukosiitti)
- pahoinvointi
- vatsakipu
- väsymyksen tunne
- ruokahaluttomuus
- painon lasku
- infuusioon liittyvät reaktiot
- nuhakuume
- hiustenlähtö
- muutokset verikokeissa:
 - kaikkien veren valkosolutyyppeiden (yhteensä) vähyys
 - neutrofiilien (eräänlaisia veren valkosoluja) vähyys, johon liittyy tai ei liity kuumetta
 - verihiutaleiden (eräänlaisia verisoluja, jotka auttavat verta hyytymään) vähyys

- veren punasolujen vähyys (anemia)
- pieni veren kaliumpitoisuus (hypokalemia).

Yleiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- vaikea-asteinen infektio (sepsis)
- virtsatieinfektio
- virusinfektiot
- herpesinfektio
- ihoinfektiot
- keuhkojen tulehdus
- hengästyneisyys ja hengitysvaikeudet
- heitehuimaus
- nesteen kertyminen, mistä aiheutuu säärtien tai käsien turpoamista (perifeerinen edeema)
- suuri veren transaminaasipitoisuus
- nivelkipu
- kutina
- vilunväreet
- ihottuma
- kuiva iho
- lihaskipu
- muutokset verikokeissa:
 - kaikkien verisolujen vähentynyt määrä (pansytopenia)
 - lymfosyyttien (eräänlaisia veren valkosoluja) vähyys
 - pieni veren fosfaattipitoisuus (hypofosfatemia)
 - pieni veren kalsiumpitoisuus (hypokalsemia)
 - pieni veren albumiinipitoisuus (hypoalbuminemia)
 - suuri veren lipaasientsyymipitoisuus.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- näön sumeneminen.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Polivy-valmisteen säilyttäminen

Terveydenhoidon ammattilaiset säilyttävät Polivy-valmisteen sairaalassa tai klinikalla. Säilytysohjeet ovat

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
- Ei saa jäätyä.
- Pidä injektioipullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Polivy sisältää

- Vaikuttava aine on polatutsumabi-vedotiini.
- Polivy 30 mg: Yksi injektiopullo sisältää 30 milligrammaa (mg) polatutsumabi-vedotiinia.
- Polivy 140 mg: Yksi injektiopullo sisältää 140 milligrammaa (mg) polatutsumabi-vedotiinia.
- Käyttökuntoon saatettuna yksi millilitra (ml) sisältää 20 mg polatutsumabi-vedotiinia.
- Muut aineet ovat meripihkahappo, natriumhydroksidi, sakkaroosi, polysorbaatti 20. Katso kohta 2 ”Polivy sisältää natriumia ja polysorbaattia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Polivy kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, on valkoinen tai harmahtavan valkoinen kuiva-ainekakku lasisessa injektiopullossa.

Yksi Polivy-pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: +372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Toimenpiteet syöpälääkkeiden asianmukaisesta käsittelystä ja hävittämisestä on huomioitava.

Ohjeet kuiva-aineen liuottamiseen eli välikonsentraatin valmistamiseen

- Polivy 30 mg: Käytä steriiliä ruiskua, ja injisoi hitaasti 1,8 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä 30 mg Polivy-valmistetta sisältävään injektiopulloon, jolloin saadaan kerta-annos 20 mg/ml polatutsumabi-vedotiinia sisältävää liuosta. Kohdista nestesuihku injektiopullon seinään eikä suoraan kylmäkuivattuun kuiva-ainekakkuun.
- Polivy 140 mg: Käytä steriiliä ruiskua, ja injisoi hitaasti 7,2 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä 140 mg Polivy-valmistetta sisältävään injektiopulloon, jolloin saadaan kerta-annos 20 mg/ml polatutsumabi-vedotiinia sisältävää liuosta. Kohdista nestesuihku injektiopullon seinään eikä suoraan kylmäkuivattuun kuiva-ainekakkuun.
- Pyörittele injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Ei saa ravistaa.
- Tarkista, ettei välikonsentraatti ole värjäytynyttä eikä siinä ole hiukkasia. Välikonsentraatti on väritöntä tai hieman ruskeaa, kirkasta tai hieman opalisoivaa, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Jos välikonsentraatti on värjäytynyttä tai sameaa tai jos siinä on näkyviä hiukkasia, älä käytä liuosta.

Laimennusohjeet

1. Polivy on laimennettava lopulliseen pitoisuuteen 0,72–2,7 mg/ml infuusiopussiin, jonka tilavuus on vähintään 50 ml ja joka sisältää 9 mg/ml natriumkloridiliuosta, 4,5 mg/ml natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.
2. Laske tarvittava välikonsentraatin liuostilavuus (20 mg/ml) tarvittavan annoksen perusteella (ks. jäljempänä):

$$\text{Edelleen laimennettava Polivy-kokonaisannos (ml)} = \frac{\text{Polivy-annos (mg/kg)} \times \text{potilaan paino (kg)}}{\text{Välikonsentraatin pitoisuus (20 mg/ml)}}$$

3. Vedä injektiopullostasi steriiliin ruiskuun tarvittava tilavuus Polivy-välikonsentraattia ja laimenna se infuusiopussiin. Hävitä injektiopulloon käyttämättä jäävä valmiste.
4. Sekoita varovasti kääntelemällä infuusiopussia hitaasti. Ei saa ravistaa.
5. Tarkista, ettei infuusiopussissa ole hiukkasia. Hävitä, jos havaitset hiukkasia.

Liuotettu kuiva-aine eli välikonsentraatti

Välikonsentraatti pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos välikonsentraattia ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C), paitsi jos kuiva-aine on liuotettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Välikonsentraatin käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu enintään 72 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C) ja enintään 24 tuntia huoneenlämpötilassa (9 °C – 25 °C).

Laimennettu liuos

Laimennettu infuusioliuos pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C), paitsi jos liuos on laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Käyttövalmiiksi laimennetun liuoksen kemialliset ja fysikaaliset säilyvyysajat esitetään taulukossa 1. Jos säilytysaika ylittää taulukossa 1 mainitut rajat, hävitä laimennettu Polivy-liuos.

Taulukko 1 Käyttövalmiiksi laimennetun infuusioliuoksen osoitetut kemialliset ja fysikaaliset säilyvyysajat

Infuusioliuoksen valmistamiseen käytettävä liuotin	Infuusioliuoksen säilytysolosuhteet¹
9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos	Enintään 72 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C) tai enintään 4 tuntia huoneenlämmössä (9 °C – 25 °C)
4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridiliuos	Enintään 72 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C) tai enintään 8 tuntia huoneenlämmössä (9 °C – 25 °C)
5 % glukoosiliuos	Enintään 72 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C) tai enintään 8 tuntia huoneenlämmössä (9 °C – 25 °C)

¹ Valmisteen säilyvyyden varmistamiseksi mainittuja säilytysaikoja ei saa ylittää.