

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Polivy 30 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber.
Polivy 140 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Polivy 30 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks infusioonilahuse kontsentradi pulbri vial sisaldab 30 mg polatuzumabvedotiini. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml 20 mg polatuzumabvedotiini.

Polivy 140 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks infusioonilahuse kontsentradi pulbri vial sisaldab 140 mg polatuzumabvedotiini. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml 20 mg polatuzumabvedotiini.

Polatuzumabvedotiin on antikeha ja ravimi konjugaat, mis koosneb antimitootilisest ainest monometüülauristiin E (MMAE) ja sellega kovalentselt konjugeeritud CD79b vastasest monoklonaalsest antikehast (rekombinantne humaniseeritud immunoglobuliin G1 [IgG1], mis on toodetud hiina hamstri munasarja rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber (kontsentradi pulber).

Valge kuni hallikasvalge lüofiliseeritud paakunud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Polivy kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (R-CHP) on näidustatud eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakklümfoomi (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) raviks täiskasvanud patsientidele.

Polivy kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga on näidustatud retsidiveerunud/refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi (DLBCL) raviks täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi vereloome tüvirakkude siirdamine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Polivy'd tohib manustada ainult vähipatsientide diagnoosimis- ja ravikogemusega tervishoiutöötaja järelevalve all.

Annustamine

Difuusne B-suurrakklümfoom

Eelnevalt ravimata patsiendid

Polivy soovitatav annus on 1,8 mg/kg, manustatuna intravenoosse infusioonina iga 21 päeva järel kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (R-CHP) 6 tsükli vältel. Tsükli esimesel päeval võib pärast prednisooni manustamist Polivy'd, rituksimabi, tsüklofosfamiidi ja doksorubitsiini manustada ükskõik millises järjekorras. Prednisooni manustatakse iga tsükli 1. kuni 5. päeval. 7. ja 8. tsükli ajal manustatakse rituksimabi monoteerapiana.

Palun lugege nende kemoteeraapia ravimite, mida kasutatakse kombinatsioonis Polivy'ga eelnevalt ravimata DLBCL-i raviks, ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Retsidiveerunud või refraktaarse haigusega patsiendid

Polivy soovitatav annus on 1,8 mg/kg, manustatuna intravenoosse infusioonina iga 21 päeva järel kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga 6 tsükli vältel. Polivy'd, bendamustiini ja rituksimabi võib iga tsükli esimesel päeval manustada ükskõik millises järjekorras. Koos Polivy'ga manustamisel on bendamustiini soovitatav annus 90 mg/m² ööpäevas iga tsükli esimesel ja teisel päeval ning rituksimabi soovitatav annus on 375 mg/m² iga tsükli esimesel päeval. Vähesel kliinilisel kogemuse tõttu patsientidega, kes saavad 1,8 mg/kg Polivy'd koguanuses >240 mg, on soovitatav mitte ületada annust 240 mg tsükli kohta.

Eelnevalt ravimata patsiendid ja retsidiveerunud või refraktaarse haigusega patsiendid

Kui premedikatsiooni ei ole juba kasutatud, tuleb enne Polivy manustamist patsientidele manustada premedikatsiooni antihistamiini ja antipüreetikumiga.

Hilinenud või unustatud annused

Kui Polivy plaaniline annus jääb manustamata, tuleb see manustada niipea kui võimalik ning manustamisskeemi tuleb kohandada nii, et annustevaheline intervall oleks 21 päeva.

Annuse muutmine

Kui patsiendil tekib infusiooniga seotud reaktsioon, tuleb Polivy infusiooni kiirust vähendada või infusioon katkestada. Eluohtliku reaktsiooni tekkimisel tuleb Polivy manustamine otsekohe ja alaliselt lõpetada.

Eelnevalt ravimata DLBCL-iga ning retsidiveerunud või refraktaarse haigusega patsientidel on erinevaid Polivy annuse muutmise võimalusi.

Annuse muutmine perifeerse neuropaatia korral (lõik 4.4) vt tabel 1.

Tabel 1 Polivy annuse muutmine perifeerse neuropaatia (PN) korral

Näidustus	PN-i raskus ükskõik millise tsükli 1. päeval	Annuse muutmine
Eelnevalt ravimata DLBCL	2. aste ^a	<p>Sensoorne neuropaatia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vähendada Polivy annust 1,4 mg/kg-ni. • Kui 2. aste tulevase tsükli 1. päeval püsib või on tekkinud uuesti, vähendada Polivy annust 1,0 mg/kg-ni. • Kui kasutatav annus on juba 1,0 mg/kg ja tulevase tsükli 1. päeval esineb 2. aste, lõpetada Polivy manustamine. <p>Motoorne neuropaatia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Katkestada Polivy manustamine, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 1. astmeni. • Järgmise tsükli ajal alustada uuesti Polivy manustamist annuses 1,4 mg/kg. • Kui kasutatav annus on juba 1,4 mg/kg ja tulevase tsükli 1. päeval esineb 2. aste, katkestada Polivy manustamine, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 1. astmeni. Alustada uuesti Polivy manustamist annuses 1,0 mg/kg. • Kui kasutatav annus on juba 1,0 mg/kg ja tulevase tsükli 1. päeval esineb 2. aste, lõpetada Polivy manustamine. <p>Kui sensoorne ja motoorne neuropaatia esinevad samaaegselt, tuleb järgida eespool toodud rangeimat piirangusoovitust.</p>
	3. aste ^a	<p>Sensoorne neuropaatia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Katkestada Polivy manustamine, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 2. astmeni. • Vähendada Polivy annust 1,4 mg/kg-ni. • Kui kasutatav annus on juba 1,4 mg/kg, vähendada Polivy annust 1,0 mg/kg-ni. Kui kasutatav annus on juba 1,0 mg/kg, lõpetada Polivy manustamine. <p>Motoorne neuropaatia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Katkestada Polivy manustamine, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 1. astmeni. • Järgmise tsükli ajal alustada uuesti Polivy manustamist annuses 1,4 mg/kg. • Kui kasutatav annus on juba 1,4 mg/kg ja tekib 2. kuni 3. aste, katkestada Polivy manustamine, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 1. astmeni. Alustada uuesti Polivy manustamist annuses 1,0 mg/kg. • Kui kasutatav annus on juba 1,0 mg/kg ja tekib 2. kuni 3. aste, lõpetada Polivy manustamine. <p>Kui sensoorne ja motoorne neuropaatia esinevad samaaegselt, tuleb järgida eespool toodud rangeimat piirangusoovitust.</p>
	4. aste	Lõpetada Polivy manustamine.

Näidustus	PN-i raskus ükskõik millise tsükli 1. päeval	Annuse muutmine
R/R DLBCL	2. kuni 3. aste	Katkestada Polivy manustamine, kuni kõrvaltoime on taandunud \leq 1. astmeni. Kui kõrvaltoime on taandunud \leq 1. astmeni 14. päeval või enne seda, alustada uuesti Polivy manustamist püsivalt vähendatud annuses 1,4 mg/kg. Kui annust on eelnevalt vähendatud 1,4 mg/kg-ni, lõpetada Polivy manustamine. Kui kõrvaltoime ei ole 14. päeval või enne seda taandunud \leq 1. astmeni, lõpetada Polivy manustamine.
	4. aste	Lõpetada Polivy manustamine.

^a R-CHP manustamist võib jätkata.

Annuse muutmine müelosupressiooni korral (lõik 4.4) vt tabel 2 allpool.

Tabel 2 Polivy, kemoteraapia ja rituksimabi annuse muutmise müelosupressiooni korral

Näidustus	Müelosupressiooni raskus ükskõik millise tsükli 1. päeval	Annuse muutmise
Eelnevalt ravimata DLBCL	3. kuni 4. astme neutropeenia	<p>Katkestada kogu ravi, kuni ANC* on taastunud väärtuseni > 1000/µl.</p> <p>Kui ANC taastub väärtuseni > 1000/µl 7. päeval või enne seda, alustada uuesti kogu ravi ilma mis tahes annuseid vähendamata.</p> <p>Kui ANC taastub väärtuseni > 1000/µl pärast 7. päeva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alustada kogu ravi uuesti; kaaluda tsüklofosfamiidi ja/või doksorubitsiini annuse vähendamist 25...50% võrra. • kui tsüklofosfamiidi ja/või doksorubitsiini annust on juba vähendatud 25% võrra, kaaluda ühe või mõlema ravimi annuse vähendamist 50% võrra.
	3. kuni 4. astme trombotsütopeenia	<p>Katkestada kogu ravi, kuni trombotsüütide arv on taastunud väärtuseni > 75 000/µl.</p> <p>Kui trombotsüütide arv taastub väärtuseni > 75 000/µl 7. päeval või enne seda, alustada uuesti kogu ravi ilma mis tahes annuseid vähendamata.</p> <p>Kui trombotsüütide arv taastub väärtuseni > 75 000/µl pärast 7. päeva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alustada kogu ravi uuesti; kaaluda tsüklofosfamiidi ja/või doksorubitsiini annuse vähendamist 25...50% võrra. • kui tsüklofosfamiidi ja/või doksorubitsiini annust on juba vähendatud 25% võrra, kaaluda ühe või mõlema ravimi annuse vähendamist 50% võrra.
R/R DLBCL	3. kuni 4. astme neutropeenia ¹	<p>Katkestada kogu ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv (ANC) on taastunud väärtuseni > 1000/µl.</p> <p>Kui ANC taastub väärtuseni > 1000/µl 7. päeval või enne seda, alustada uuesti kogu ravi ilma täiendavalt annuseid vähendamata.</p> <p>Kui ANC taastub väärtuseni > 1000/µl pärast 7. päeva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alustada kogu ravi uuesti, vähendades bendamustiini annust 90 mg/m²-lt 70 mg/m²-ni või 70 mg/m²-lt 50 mg/m²-ni. • kui bendamustiini annust on juba vähendatud 50 mg/m²-ni, lõpetada kogu ravi.
	3. kuni 4. astme trombotsütopeenia ¹	<p>Katkestada kogu ravi, kuni trombotsüütide arv on taastunud väärtuseni > 75 000/µl.</p> <p>Kui trombotsüütide arv taastub väärtuseni > 75 000/µl 7. päeval või enne seda, alustada uuesti kogu ravi ilma täiendavalt annuseid vähendamata.</p> <p>Kui trombotsüütide arv taastub väärtuseni > 75 000/µl pärast 7. päeva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alustada kogu ravi uuesti, vähendades bendamustiini annust 90 mg/m²-lt 70 mg/m²-ni või 70 mg/m²-lt 50 mg/m²-ni. • kui bendamustiini annust on juba vähendatud 50 mg/m²-ni, lõpetada kogu ravi.

¹Kui esimene põhjus on lümfoom, ei pruugi olla vaja bendamustiini annust vähendada.

*ANC: neutrofiilide absoluutarv

Annuste muutmise kohta infusiooniga seotud reaktsioonide korral (lõik 4.4) vt tabel 3 allpool.

Tabel 3 Polivy annuse muutmine infusiooniga seotud reaktsioonide (*infusion-related reactions*, IRR-id) korral

Näidustus	IRR-i raskus ükskõik millise tsükli 1. päeval	Annuse muutmine
Eelnevalt ravimata ja R/R DLBCL	1. kuni 3. astme IRR	<p>Katkestada Polivy infusioon ja alustada toetavat ravi.</p> <p>Esmakordse 3. astme viliseva hingamise, bronhospasmi või generaliseerunud urtikaaria korral lõpetada Polivy kasutamine jäädavalt.</p> <p>Korduva 2. astme viliseva hingamise või urtikaaria korral või mis tahes 3. astme sümptomite kordumisel lõpetada Polivy kasutamine jäädavalt.</p> <p>Muudel juhtudel võib pärast sümptomite täielikku taandumist infusiooni taas alustada 50% väiksema kiirusega kui infusioonikiirus, milleni oli jõutud katkestamise ajaks. Kui infusiooniga seotud sümptomeid ei esine, võib infusioonikiirust suurendada 50 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel.</p> <p>Järgmise tsükli ajal kestab Polivy infusioon 90 minutit. Kui infusiooniga seotud reaktsioone ei esine, võib sellele järgnevad infusioonid manustada 30 minuti jooksul. Kõigi tsüklite ajal on vajalik premedikatsioon.</p>
	4. astme IRR	<p>Lõpetada kohe Polivy infusioon.</p> <p>Alustada toetavat ravi.</p> <p>Lõpetada Polivy kasutamine jäädavalt.</p>

Patsientide erirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja Polivy annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Polivy annust ei ole vaja kohandada patsientidel kreatiniini kliirensiga ($CrCl$) ≥ 30 ml/min. Patsientidele, kelle $CrCl$ on < 30 ml/min, ei ole piiratud andmete tõttu soovitatavat annust kindlaks määratud.

Maksakahjustus

Vältida tuleb Polivy manustamist mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (bilirubiinisaldus üle $1,5 \times$ kõrgem normivahemiku ülempiirist [*upper limit of normal*, ULN]).

Polivy manustamisel kerge maksakahjustusega patsientidele (bilirubiinisaldus kõrgem kui ULN kuni $\leq 1,5 \times$ ULN või aspartaadi aminotransferaas [ASAT] kõrgem kui ULN) ei ole vaja algannust kohandada.

Uuritud kerge maksakahjustusega (määratleti kui ASAT või ALAT aktiivsust $> 1,0...2,5 \times$ ULN või üldbilirubiini sisaldust $> 1,0...1,5 \times$ ULN) populatsioonis tekkis konjugeerimata MMAE ekspositsiooni mitte rohkem kui 40% suurenemine, mida ei loetud kliiniliselt oluliseks.

Lapsed

Polivy ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Polivy on intravenoosseks manustamiseks.

Polivy algannus tuleb manustada 90 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Infusiooni ajal ja vähemalt 90 minuti jooksul pärast algannuse manustamise lõppu tuleb patsiente jälgida IRR-ide/ülitundlikkusreaktsioonide suhtes.

Kui eelnev infusioon oli hästi talutav, võib Polivy järgneva annuse manustada 30 minutit kestva infusioonina ning patsiente tuleb jälgida infusiooni ajal ja vähemalt 30 minutit pärast infusiooni lõppu.

Polivy tuleb lahustada ja lahjendada aseptilist tehnikat kasutades tervishoiutöötaja järelevalve all. Seda tuleb manustada intravenoosse infusioonina spetsiaalse infusioonisüsteemi kaudu, millel on steriilne mittepürogeenne madala valgusiduvusega süsteemisine või lisatud filter (pooride suurus 0,2 või 0,22 mikromeetrit) ja kateeter. Polivy'd ei tohi manustada intravenoosse süste või boolusena.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Ettevaatusabinõud, mida järgida enne ravimi käsitlemist või manustamist

Polivy sisaldab tsütotoksilist koostisosa, mis on kovalentselt seotud monoklonaalse antikehaga. Järgige nõuetekohast käsitlemist ja hävitamise protseduuri (vt lõik 6.6)

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.
Aktiivsed rasked infektsioonid (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Müelosupressioon

Polivy'ga ravitud patsientidel on juba esimese ravitsükli järgselt teatatud tõsise ja raske neutropeenia ja febrilise neutropeenia tekkest. Profülaktiline granuloetsüütide kolooniat stimuleeriva faktori (G-CSF) manustamine oli vajalik kliinilise arenduse käigus ja seda tuleb kaaluda. Polivy kasutamisel võib tekkida ka 3. või 4. astme trombotsütopeenia või aneemia. Enne Polivy iga annuse manustamist tuleb kontrollida täisverepilti. 3. või 4. astme neutropeenia ja/või trombotsütopeenia korral tuleb kaaluda sagedasemat laboratoorset jälgimist ja/või Polivy manustamise edasilükkamist või lõpetamist (vt lõik 4.2).

Perifeerne neuropaatia (PN)

Polivy'ga ravitud patsientidel on PN-ist teatatud juba esimese ravitsükli järgselt ja see risk suureneb järgnevate annuste puhul. Olemasoleva PN-iga patsientidel võib seisund süveneda. Polivy'ga ravi ajal teatatud PN on valdavalt sensoorne PN. Kuid kirjeldatud on ka mootorset ja sensomootorset PN-i. Patsiente tuleb jälgida PN-i sümptomite suhtes, milleks on hüpesteesia, hüpersteesia, paresteesia, düsesteesia, neuropaatiline valu, põletustunne, lihaskrampid või kõnnakuhäire. Patsientidel, kellel PN tekib esmakordselt või süveneb, võib olla vaja Polivy manustamine edasi lükata, annust vähendada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Infektsioonid

Polivy'ga ravitud patsientidel on kirjeldatud raskeid, eluohtlikke või surmaga lõppevaid infektsioone, sealhulgas oportunistlikke infektsioone, nagu pneumooniat (sealhulgas *Pneumocystis jirovecii* ja muude seenpatogeenide põhjustatud pneumoonia), baktereemiat, sepsist, herpesinfektsiooni ja tsütomegaloviirusinfektsiooni (vt lõik 4.8). Teatatud on latentsete infektsioonide reaktiveerumisest. Patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida bakteriaalsete, seen- või viirusinfektsioonide nähtude suhtes ning nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb pöörduda arsti poole. Ravi ajal Polivy'ga tuleb kaaluda infektsioonivastast profülaktikat. Aktiivse raske infektsiooni esinemisel ei tohi Polivy'd manustada. Raskete infektsioonide tekkimisel tuleb ravi Polivy'ga ja igasugune samaaegne kemoterapia lõpetada.

Inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV)

Polivy'd ei ole hinnatud HIV-positiivsetel patsientidel. CYP3A inhibiitoritega koosmanustamise kohta vt lõik 4.5.

Immuniseerimine

Ravi ajal ei tohi manustada elusvaktsiine ega nõrgestatud elusvaktsiine. Hiljuti elusvaktsiine saanud patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud.

Progressseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Ravi ajal Polivy'ga on teatatud PML-i tekkest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida PML-ile viitavate uute või süvenevate neuroloogiliste, kognitiivsete või käitumuslike muutuste suhtes. PML-i kahtluse korral tuleb ravi Polivy'ga ja igasugune samaaegne kemoterapia katkestada ja kui diagnoos leiab kinnitust, siis alaliselt lõpetada.

Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Suure kasvajakoomuse ja kiiresti prolifereruva kasvajaga patsientidel võib olla suurem risk TLS-i tekkeks. Enne Polivy'ga ravi alustamist tuleb rakendada vajalikke meetmeid/profülaktikat vastavalt kohalikele juhisteid. Polivy'ga ravi ajal tuleb patsiente hoolikalt jälgida TLS-i suhtes.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Polivy võib põhjustada IRR-e, kaasa arvatud rasked juhud. Esinenud on hiliseid IRR-e isegi nii hilja kui 24 tundi pärast Polivy manustamist. Enne Polivy'd tuleb manustada antihistamiini ja antipüreetikumi ning patsiente tuleb infusiooni ajal hoolikalt jälgida. IRR-i tekkimisel tuleb infusioon katkestada ja alustada sobivat medikamentoosset ravi (vt lõik 4.2).

Embrüo-/lootetoksilisus

Toimemehhanismi ja mittekliiniliste uuringute põhjal võib Polivy rasedale manustatuna põhjustada lootekahjustust (vt lõik 5.3). Rasedaid tuleb teavitada ohust lootele.

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni Polivy'ga ravi ajal ja vähemalt 9 kuud pärast viimast annust (vt lõik 4.6). Meessoost patsiendid, kelle partnerid on rasestumisvõimelised naised, peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni Polivy'ga ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast viimast annust (vt lõik 4.6).

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes on polatuzumabvedotiin avaldanud toksilist toimet munanditele ning võib kahjustada meeste reproduktiivset funktsiooni ja fertiilsust (vt lõik 5.3). Seetõttu on Polivy'ga ravi saavatel meestel soovitatav lasta enne ravi spermaproovid säilitamiseks hoiustada (vt lõik 4.6).

Eakad

435-st uuringus GO39942 Polivy'd kombinatsioonis R-CHP-ga saanud eelnevalt ravimata DLBCL-iga patsiendist 227 (52,2%) olid 65-aastased või vanemad. ≥ 65-aastastel patsientidel oli tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus 39,2% ja alla 65-aastastel patsientidel 28,4%. R-CHOP ravirühma kuulunud eakatel patsientidel täheldati sarnast tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedust.

151-st uuringus GO29365 Polivy'd kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga saanud eelnevalt ravitud DLBCL-iga patsiendist 103 (68%) olid 65-aastased või vanemad. ≥ 65-aastastel patsientidel oli sarnane tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus (55%) alla 65-aastaste patsientidega (56%). Polivy kliinilistes uuringutes ei osalenud piisaval arvil 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et kindlaks teha, kas nad reageerivad ravile erinevalt võrreldes nooremate patsientidega.

Hepatotoksilisus

Polivy'ga ravi saanud patsientidel on tekkinud raske hepatotoksilisus (maksarakkude kahjustus), sealhulgas maksa aminotransferaaside aktiivsuse ja/või bilirubiinisalduse suurenemine (vt lõik 4.8). Risk võib olla suurem, kui patsiendil on olemasolev maksahaigus või ravieelselt suurenenud maksaensüümide aktiivsus, samuti võivad riski suurendada samaaegselt kasutatavad ravimid. Jälgida tuleb maksaensüümide aktiivsust ja bilirubiinisaldust (vt lõik 4.2).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimestel ei ole polatuzumabvedotiiniga spetsiaalseid kliinilisi koostoimete uuringuid läbi viidud.

Koostoimed samaaegselt kasutatavate ravimitega, mis on CYP3A4 inhibiitorid, substraadid või indutseerijad, ning samaaegselt kasutatavate ravimitega, mis on P-gp inhibiitorid

Polatuzumabvedotiinist vabanenud MMAE füsioloogial põhineva farmakokineetilise (PBPK) mudeli simulatsioonide põhjal võivad tugevad CYP3A4 ja P-gp inhibiitorid (nt ketokonasool) suurendada konjugeerimata MMAE kontsentratsiooni/aja kõvera alust pindala (AUC) 48% võrra. CYP3A4 inhibiitori samaaegsel kasutamisel on soovitatav olla ettevaatlik. Samaaegselt tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (nt botsepreviir, klaritromütsiin, kobitsistaat, indinaviir, itrakonasool, nefasodoon, nelfinaviir, posakonasool, ritonaviir, sakvinaaviir, telapreviir, telitromütsiin, vorikonasool) saavaid patsiente tuleb hoolikamalt jälgida toksilisuse nähtude suhtes.

Konjugeerimata MMAE toimel ei ole oodata samaaegselt manustatavate CYP3A4 substraatide (nt midasolaam) AUC muutust.

Tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin, liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*]) toimel võib väheneda konjugeerimata MMAE ekspositsioon.

Rituksimabi, bendamustiini, tsüklofosfamiidi ja doksorubitsiini koostoimed kombinatsioonis polatuzumabvedotiiniga

Polatuzumabvedotiini samaaegne manustamine ei mõjuta rituksimabi, bendamustiini, tsüklofosfamiidi ega doksorubitsiini farmakokineetikat (PK). Samaaegselt manustatud rituksimab põhjustab populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal antikehaga konjugeeritud MMAE (acMMAE) plasma AUC suurenemist 24% ja konjugeerimata MMAE plasma AUC vähenemist 37% võrra. Polivy pluss R-CHP kasutamisel täheldatud acMMAE ja konjugeerimata MMAE plasma AUC väärtused on kooskõlas Polivy teiste uuringutega. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Bendamustiin ei mõjuta acMMAE ega konjugeerimata MMAE plasma AUC väärtusi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal polatuzumabvedotiiniga ja vähemalt 9 kuud pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Mehed

Meessoost patsiendid, kelle partnerid on rasestumisvõimelised naised, peavad ravi ajal polatuzumabvedotiiniga ja vähemalt 6 kuud pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Rasedus

Polivy kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Toimemehhanismi ja mittekliiniliste uuringute põhjal võib polatuzumabvedotiin rasedale manustatuna põhjustada lootekahjustust. Rasestumisvõimelisi naisi tuleb enne ravi kontrollida raseduse suhtes. Polivy'd ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud juhul, kui potentsiaalne kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas polatuzumabvedotiin või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski imetatavatele lastele ei saa välistada. Imetamine tuleb lõpetada Polivy ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast annust.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes on polatuzumabvedotiin avaldanud toksilist toimet munanditele ning võib kahjustada meeste reproduktiivset funktsiooni ja fertiilsust (vt lõik 5.3).

Seetõttu on selle ravimiga ravi saavatel meestel soovitatav lasta enne ravi spermaproovid säilitamiseks hoiustada. Polivy'ga ravi saavatel meestel on soovitatav mitte eostada last ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast viimast annust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Polivy mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Polivy'ga ravi ajal võivad tekkida IRR-id, PN, väsimus ja pearinglus (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Uuringus GO39942 (POLARIX) on Polivy ohutust hinnatud 435 patsiendil. Lõigus 4.8 kirjeldatud kõrvaltoimed tuvastati:

- ravi ajal ja järelkontrolli käigus olulises kliinilises uuringus GO39942 (POLARIX) eelnevalt ravimata DLBCL-iga patsientidel, kes said Polivy'd koos R-CHP (n=435) või R-CHOP-ga (n=438). Polivy pluss R-CHP rühmas said 91,7% patsientidest 6 Polivy tsükli ja R-CHOP rühmas said 88,5% patsientidest 6 vinkristiini tsükli.

Polivy'd koos R-CHP-ga saanud eelnevalt ravimata DLBCL-iga patsientidel:

- Kõige sagedamini kirjeldatud ($\geq 30\%$) kõrvaltoimed eelnevalt ravimata DLBCL-iga patsientidel, kes said Polivy'd koos R-CHP-ga, olid perifeerne neuropaatia (52,9%), iiveldus (41,6%), neutropeenia (38,4%) ja kõhulahtisus (30,8%).
- Tõsistest kõrvaltoimetest teatati 24,1%-l Polivy pluss R-CHP-ga ravitud patsientidest.
- Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed, millest teatati $\geq 5\%$ -l patsientidest, olid febrilne neutropeenia (10,6%) ja pneumoonia (5,3%).
- Kõrvaltoime, mille tõttu lõpetas ravi üle 1% Polivy pluss R-CHP-ga ravitud patsientidest, oli pneumoonia (1,1%).

Uuringus GO29365 on Polivy ohutust hinnatud 151 patsiendil. Lõigus 4.8 kirjeldatud kõrvaltoimed tuvastati:

- ravi ajal ja eelnevalt ravitud DLBCL-iga patsientide (n=151) järelkontrolli käigus olulises kliinilises uuringus GO29365. See hõlmab sissejuhatava faasi patsiente (n=6), randomiseeritud patsiente (n=39) ja jätkuravi kohordi patsiente (n=106), kes said Polivy'd pluss BR-i, võrreldes randomiseeritud patsientidega (n=39), kes said ainult BR-i. Ravirühmade patsiendid said keskmiselt 5 ravitsükli, samal ajal kui võrdlusrühma randomiseeritud patsiendid said keskmiselt 3 ravitsükli.

Polivy'd koos BR-iga saanud eelnevalt ravitud DLBCL-iga patsientidel:

- Kõige sagedamini kirjeldatud ($\geq 30\%$) kõrvaltoimed (kõik astmed) eelnevalt ravitud DLBCL-iga patsientidel, kes said Polivy'd koos BR-iga, olid neutropeenia (45,7%), kõhulahtisus (35,8%), iiveldus (33,1%), trombotsütopeenia (32,5%), aneemia (31,8%) ja perifeerne neuropaatia (30,5%).
- Tõsistest kõrvaltoimetest teatati 41,7%-l Polivy pluss BR-iga ravitud patsientidest.
- Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed, millest teatati $\geq 5\%$ -l patsientidest, olid febrilne neutropeenia (10,6%), sepsis (9,9%), pneumoonia (8,6%) ja palavik (7,9%).
- Kõrvaltoime, mille tõttu lõpetas ravi üle 5% Polivy pluss BR-iga ravitud patsientidest, oli trombotsütopeenia (7,9%).

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 4 on toodud 586-l Polivy'ga ravitud patsiendil esinenud kõrvaltoimed. Järgnevalt on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi (*system organ class*, SOC) ja esinemissageduse kategooriate järgi. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4 Kliinilistes uuringutes Polivy'ga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimete loetelu tabelina

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	pneumoonia ^a , ülemiste hingamisteede infektsioon
Sage	sepsis ^a , herpesviirusinfektsioon ^a , tsütomegaloviirusinfektsioon, kuseteede infektsioon ^c
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	febrilne neutropeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia
Sage	lümfopeenia, pantsütopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	hüpokaleemia, söögiisu vähenemine
Sage	hüpokaltseemia, hüpoalbumineemia

Närvisüsteemi häired	
Väga sage	perifeerne neuropaatia
Sage	pearinglus
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt	ähmane nägemine ^b
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	köha
Sage	pneumoniit, düspnoe ^c
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhulahtisus, iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine, mukosiit ^c , kõhuvalu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	alopeetsia ^c
Sage	sügelus, nahainfektsioonid ^c , lööve ^c , naha kuivus ^c
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Sage	liigesevalu, lihasevalu ^c
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	palavik, väsimus, astenia
Sage	perifeersed tursed ^c , külmavärinad
Uuringud	
Väga sage	kehakaalu langus
Sage	maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine ^b , hüpofosfateemia
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Väga sage	infusiooniga seotud reaktsioon

^a Surmlõppega seotud kõrvaltoime

^b Kõrvaltoimed, mida täheldati ainult retsidiiveerunud või refraktaarse DLBCL-i puhul.

^c Kõrvaltoimed, mida täheldati ainult eelnevalt ravimata DLBCL-i puhul.

Loetletud kõrvaltoimeid täheldati nii eelnevalt ravimata DLBCL-i kui ka retsidiiveerunud või refraktaarse DLBCL-i puhul, välja arvatud kõrvaltoimed, mille puhul on lisatud allmärkused.

Harva ja väga harva esinenud kõrvaltoimed: puuduvad

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müelosupressioon

Platseebokontrolliga uuringus GO39942 (POLARIX) lõpetas 0,5% patsientidest Polivy pluss R-CHP rühmas uuringuravi neutropeenia tõttu. R-CHOP rühmas ei lõpetanud ükski patsient uuringuravi neutropeenia tõttu. Trombotsütopeenia tõttu lõpetas uuringuravi 0,2% patsientidest Polivy pluss R-CHP rühmas ja mitte ühtegi patsienti R-CHOP rühmas. Polivy pluss R-CHP rühmas ega R-CHOP rühmas ei lõpetanud ükski patsient ravi aneemia tõttu.

Avatud uuringus GO29365 lõpetas 4% patsientidest Polivy pluss BR-i rühmades ravi Polivy'ga neutropeenia tõttu võrreldes 2,6% neutropeenia tõttu ravi lõpetanud patsientidega BR-i rühmas. Trombotsütopeenia tõttu lõpetas ravi 7,9% patsientidest Polivy pluss BR-i rühmades ja 5,1% patsientidest BR-i rühmas. Ükski patsient ei lõpetanud ravi aneemia tõttu ei Polivy pluss BR-i

rühmades ega BR-i rühmas. Polivy pluss BR-i rühmades teatati 3. või suurema astme neutropeeniast, trombotsütopeeniat ja aneemiast vastavalt 40,4%-l, 25,8%-l ja 12,6%-l patsientidest.

Perifeerne neuropaatia (PN)

Platseebokontrolliga uuringus GO39942 (POLARIX) teatati Polivy pluss R-CHP rühmas 1., 2. ja 3. astme PN-i juhtudest vastavalt 39,1%-l, 12,2%-l ja 1,6%-l patsientidest. R-CHOP rühmas teatati 1., 2. ja 3. astme PN-i juhtudest vastavalt 37,2%-l, 15,5%-l ja 1,1%-l patsientidest. Polivy pluss R-CHP rühmas ega R-CHOP rühmas ei teatatud ühestki 4. kuni 5. astme PN-i juhust. PN-i tõttu lõpetas uuringuravi Polivy pluss R-CHP rühmas 0,7% patsientidest ja R-CHOP rühmas 2,3% patsientidest. PN-i tõttu vajas uuringuravi annuse vähendamist 4,6% patsientidest Polivy pluss R-CHP rühmas võrreldes 8,2%-ga R-CHOP rühmas. Polivy pluss R-CHP rühmas oli PN-i esimese episoodini kulunud aja mediaan 2,27 kuud ja R-CHOP rühmas 1,87 kuud. PN-i juhud olid kliiniliste andmete kuupäevaks taandunud 57,8%-l patsientidest Polivy pluss R-CHP rühmas võrreldes 66,9%-ga R-CHOP rühmas. Perifeerse neuropaatia taandumiseni kulunud aja mediaan oli 4,04 kuud Polivy pluss R-CHP rühmas võrreldes 4,6 kuuga R-CHOP rühmas.

Avatud uuringus GO29365 teatati Polivy pluss BR-i rühmades 1. astme ja 2. astme PN-i juhtudest vastavalt 15,9%-l ja 12,6%-l patsientidest. BR-i rühmas teatati 1. ja 2. astme PN-i juhtudest vastavalt 2,6%-l ja 5,1%-l patsientidest. Ühest 3. astme PN-i juhust teatati Polivy pluss BR-i rühmades ja BR-i rühmas ei teatatud mitte ühestki PN-i juhust. Ühtegi 4. kuni 5. astme PN-i juhtu ei täheldatud ei Polivy pluss BR-i rühmades ega BR-i rühmas. PN-i tõttu lõpetas ravi Polivy'ga 2,6% patsientidest ja 2,0% patsientidest vajas PN-i tõttu annuse vähendamist. BR-i rühmas ei lõpetatud PN-i tõttu ravi ega vähendatud annust ühelgi patsiendil. Polivy pluss BR-i rühmades oli PN-i esimese episoodini kulunud aja mediaan 1,6 kuud ja 39,1%-l PN-i episoodidega patsientidest kõrvaltoime taandus.

Infektsioonid

Platseebokontrolliga uuringus GO39942 (POLARIX) teatati infektsioonidest, sealhulgas pneumooniast ja muud tüüpi infektsioonidest 49,7%-l patsientidest Polivy pluss R-CHP rühmas ja 42,7%-l patsientidest R-CHOP rühmas. 3. kuni 4. astme infektsioonid tekkisid 14,0%-l Polivy pluss R-CHP rühma patsientidest ja 11,2%-l R-CHOP rühma patsientidest. Polivy pluss R-CHP rühmas teatati rasketest infektsioonidest 14,0%-l ja surmlõppega infektsioonidest 1,1%-l patsientidest. R-CHOP rühmas teatati rasketest infektsioonidest 10,3%-l ja surmlõppega infektsioonidest 1,4%-l patsientidest. 7 patsienti (1,6%) Polivy pluss R-CHP rühmas lõpetas ravi infektsiooni tõttu võrreldes 10 patsiendiga (2,3%) R-CHOP rühmas.

Avatud uuringus GO29365 teatati infektsioonidest, sealhulgas pneumooniast ja muud tüüpi infektsioonidest 48,3%-l patsientidest Polivy pluss BR-i rühmades ja 51,3%-l patsientidest BR-i rühmas. Polivy pluss BR-i rühmades teatati rasketest infektsioonidest 27,2%-l ja surmaga lõppenud infektsioonidest 6,6%-l patsientidest. BR-i rühmas teatati rasketest infektsioonidest 30,8%-l ja surmaga lõppenud infektsioonidest 10,3%-l patsientidest. Neli patsienti (2,6%) Polivy pluss BR-i rühmades lõpetas ravi infektsiooni tõttu võrreldes 2 patsiendiga (5,1%) BR-i rühmas.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Platseebokontrolliga uuringus GO39942 (POLARIX) ei teatatud ühestki PML-i juhust.

Avatud uuringus GO29365 tekkis üks PML-i juhtum, mis lõppes surmaga, ühel Polivy pluss bendamustiini ja obinutuzumabiga ravitud patsiendil. See patsient oli saanud kolme eelnevat raviskeemi, mille hulka kuulusid CD20 vastased anti kehad.

Hepatotoksilisus

Platseebokontrolliga uuringus GO39942 (POLARIX) teatati hepatotoksilisusest 10,6%-l patsientidest Polivy pluss R-CHP rühmas ja 7,3%-l patsientidest R-CHOP rühmas. Polivy pluss R-CHP rühmas olid enamik 1. kuni 2. astme juhud (8,7%); 3. astme juhtudest teatati 1,8%-l patsientidest. 4. või 5. astme juhtusid ei esinenud. Rasketest hepatotoksilisuse juhtudest teatati 1 patsiendil (0,2%) ja see oli pöörduv.

Ühes teises uuringus kirjeldati kahte raske hepatotoksilisuse (maksarakkude kahjustuse ja maksasteatoosi) juhtu, mis olid pöörduvad.

Seedetrakti toksilisus

Platseebokontrolliga uuringus GO39942 (POLARIX) teatati seedetrakti toksilisuse juhtudest 76,1%-l patsientidest Polivy pluss R-CHP rühmas võrreldes 71,9%-ga R-CHOP rühmas. Enamik olid 1. kuni 2. astme juhud ning ≥ 3 . astme juhtudest teatati 9,7%-l patsientidest Polivy pluss R-CHP rühmas ja 8,2%-l patsientidest R-CHOP rühmas. Kõige sagedasemad seedetrakti toksilisuse ilmingud olid iiveldus ja kõhulahtisus.

Avatud uuringus GO29365 teatati seedetrakti toksilisuse juhtudest 72,8%-l patsientidest Polivy pluss BR-i rühmades võrreldes 66,7%-ga BR-i rühmas. Enamik olid 1. kuni 2. astme juhud ning 3. kuni 4. astme juhtudest teatati 16,5%-l patsientidest Polivy pluss BR-i rühmades ja 12,9%-l patsientidest BR-i rühmas. Kõige sagedasemad seedetrakti toksilisuse ilmingud olid kõhulahtisus ja iiveldus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Inimestega läbi viidud kliinilistes uuringutes üleannustamise kogemus puudub. Seni suurim testitud annus on 2,4 mg/kg, mis manustati intravenoosse infusioonina; sellega seoses suurenes PN-i juhtude esinemissagedus ja raskus. Üleannustamise korral tuleb infusioon otsekohe katkestada ja patsienti hoolikalt jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01FX14

Toimemehhanism

Polatuzumabvedotiin on CD79b vastu suunatud antikeha ja ravimi konjugaat, mis esmajoones toimetab tugeva antimitootilise aine (monometüülaauristiin E ehk MMAE) B-rakkudeni, mille tulemusena pahaloolumulised B-rakud hävitatakse. Polatuzumabvedotiini molekul koosneb MMAE-st, mis on lõhustatava linkeri abil kovalentselt seotud humaniseeritud immunoglobuliin G1 monoklonaalse antikehaga. Monoklonaalne antikeha seondub suure afiinsuse ja selektiivsusega CD79b-ga, mis on B-raku pinnaretseptori komponent. CD79b ekspressioon piirdub B-rakuliini normaalsete rakkude (välja arvatud plasmarakud) ja pahaloolumuliste B-rakkudega; see on ekspresseeritud > 95%-l difuussetest B-suurrakkklümfoomidest. Pärast seondumist CD79b-ga tõmmatakse polatuzumabvedotiin kiiresti raku sisse ja linker lõigatakse ära lüsosomaalsete proteaaside poolt, et tagada MMAE rakusisest kohalejõudmist. MMAE seondub mikrotoubulitega ja hävitab jagunevad rakud, pärssides rakkude jagunemist ja kutsudes esile apoptoosi.

Farmakodünaamilised toimed

Südametele füsioloogia

Polatuzumabvedotiin ei põhjustanud keskmise QTc-intervalli pikenemist kliiniliselt olulisel määral; see põhineb EKG andmetel, mis saadi kahest avatud uuringust soovitatud annustega eelnevalt ravitud B-rakuliste pahaloolumuliste kasvajatega patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Eelnevalt ravimata DLBCL

Polivy efektiivsust hinnati rahvusvahelises mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (POLARIX, GO39942) 879-l eelnevalt ravimata DLBCL-iga patsiendil.

Uuringusse sobivad patsiendid olid vanuses 18...80 aastat ning nende IPI (rahvusvaheline prognostiline indeks, *International Prognostic Index*) skoor oli 2...5 ja ECOG sooritusvõime skoor 0...2. Histoloogilised leiud olid järgmised: DLBCL (teisiti täpsustamata [*not otherwise specified*, NOS], aktiveeritud B-rakulist tüüpi [*activated B-cell*, ABC], idutsentri B-rakulist tüüpi [*germinal center B-cell*, GCB] DLBCL), HGBL (NOS, *double-hit*, *triple-hit*) ja teised B-suurrakklümfoomi alavormid (EBV-positiivne, T-rakkude rikas/histiotsüütide rikas). Patsientidel ei olnud teadaolevat KNS-i lümfoomi ega > 1. astme perifeerset neuropaatiat.

Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama Polivy pluss R-CHP või R-CHOP ravi kuue 21-päevase tsükli jooksul, millele mõlemas rühmas järgnes kaks lisatsükli, mille käigus manustati ainult rituksimabi. Patsiendid stratifitseeriti IPI skoori (2 vs. 3...5), suuremahulise haiguse (haiguskolle $\geq 7,5$ cm) esinemise või puudumise ja geograafilise piirkonna järgi.

Polivy'd manustati intravenoosselt annuses 1,8 mg/kg 1. kuni 6. tsükli esimesel päeval. R-CHP või R-CHOP ravi manustati alates 1. kuni 6. tsükli esimesest päevast, millele järgnes ainult rituksimabi manustamine 7. kuni 8. tsükli esimesel päeval. Järgnevalt on toodud annustamine kummaski ravirühmas:

- Polivy + R-CHP rühm: Polivy 1,8 mg/kg, rituksimab 375 mg/m², tsüklofosfamiid 750 mg/m², doksorubitsiin 50 mg/m² ja prednisoon 100 mg ööpäevas iga tsükli 1. kuni 5. päeval suukaudselt.
- R-CHOP rühm: rituksimab 375 mg/m², tsüklofosfamiid 750 mg/m², doksorubitsiin 50 mg/m², vinkristiin 1,4 mg/m² ja prednisoon 100 mg ööpäevas iga tsükli 1. kuni 5. päeval suukaudselt.

Kahes ravirühmas olid uuringueelsed demograafilised omadused ja haigustunnused üldiselt tasakaalus. Vanuse mediaan oli 65 aastat (vahemik 19...80 aastat), 53,6% patsientidest olid euroopiidse rassi esindajad ja 53,8% meessoost, 43,8%-l oli suuremahuline haigus, 38,0%-l IPI skoor 2, 62,0%-l IPI skoor 3...5 ja 88,7%-l III või IV staadiumi haigus.

211 patsiendil ei olnud rakuline päritolu teada. Rakulise päritolu poolest hinnatavas populatsioonis (n=668) oli 33,1%-l ABC sarnane DLBCL ja 52,7%-l GCB sarnane DLBCL, mis põhines geeniekspressiooni profileerimisel.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli uurija hinnatud progressioonivaba elulemus. Järelkontrolli kestuse mediaan oli 28,2 kuud. Efektiivsustulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 5 ja joonisel 1.

Tabel 5 Efektiivsuse kokkuvõte eelnevalt ravimata DLBCL-iga patsientidel uuringus GO39942 (POLARIX)

	Polivy + R-CHP N=440	R-CHOP N=439
<i>Esmane tulemusnäitaja</i>		
Progressioonivaba elulemus ^{1,*}		
Juhuga patsientide arv (%)	107 (24,3%)	134 (30,5%)
HR (95% CI)	0,73 [0,57; 0,95]	
p-väärtus ^{3,**}	0,0177	
2 aasta PFS-i näitaja (%)	76,7	70,2
[95% CI]	[72,65; 80,76]	[65,80; 74,61]
<i>Põhilised teised tulemusnäitajad</i>		
Juhuvaba elulemus (EFS _{eff}) ¹		
Juhuga patsientide arv (%)	112 (25,5%)	138 (31,4%)
HR [95% CI]	0,75 [0,58; 0,96]	
p-väärtus ^{3,**}	0,0244	
Objektiivse ravivastuse määr (<i>Objective Response Rate, ORR</i>) ravi lõpus ²		
Ravivastuse saavutanute arv (%) (CR, PR)	376 (85,5%)	368 (83,8%)
Ravivastuse määra erinevus (%) [95% CI]	1,63 [-3,32; 6,57]	
Täieliku ravivastuse (%) (<i>Complete Response, CR</i>) määr ^{2,*}		
Ravivastuse saavutanute arv (%)	343 (78,0%)	325 (74,0%)
Ravivastuse määra erinevus (%) [95% CI]	3,92 [-1,89; 9,70]	
Osaline ravivastus (%) (<i>Partial Response, PR</i>)	33 (7,5%)	43 (9,8%)
95% CI Clopper-Pearson	[5,22; 10,37]	[7,18; 12,97]

INV: uurija; BICR: sõltumatu tsentraalne pimehindamine; CI: usaldusvahemik; HR: riskitiheduste suhe; PFS: progressioonivaba elulemus; EFS_{eff}: juhvaba elulemuse efektiivsus: kasutatakse efektiivsusest tingitud EFS-i juhtude näitamiseks ja seda määratletakse kui aega randomiseerimise kuupäevast kuni ükskõik millise järgnevalt loetletud sündmuse varaseima tekkeni: haiguse progressioon/retsidiiv, mis tahes põhjusel surm, uurija poolt kindlaks määratud esmase efektiivsuse põhjus, muu sündmus kui haiguse progressioon/retsidiiv, mis viis ükskõik millise uuringuplaanis määratlemata lümfoomivastase ravi (NALT) alustamiseni, kui biopsia saadi pärast ravi lõppu ja see näitas jääkhaigust vaatamata sellele, kas NALT-i alustati või mitte; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.

1) Uurija hinnatud

2) BICR-i hinnatud

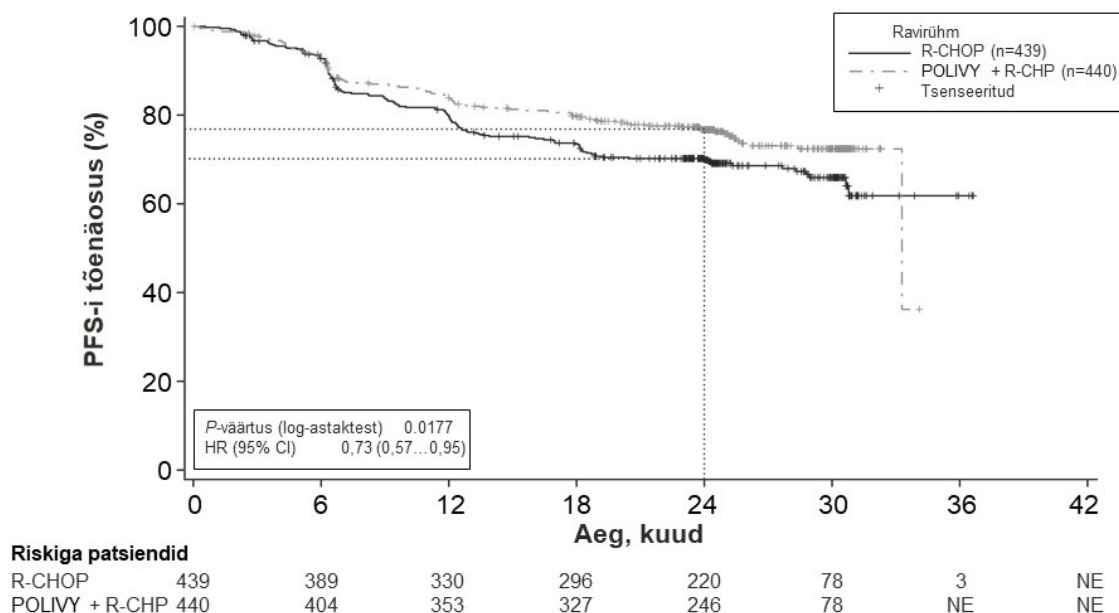
3) Logaritmiline astaktest, stratifitseeritud

*Vastavalt Lugano 2014 ravivastuse kriteeriumidele

**Stratifitseeritud IPI (2 vs. 3...5), suuremahulise haiguse esinemise või puudumise, geograafilise piirkonna järgi

Vaheanalüüsi ajal ei olnud põhilise teisese tulemusnäitaja – üldise elulemuse – andmed veel valmis ja see ei olnud statistiliselt erinev [stratifitseeritud riskitiheduste suhe 0,94 (95% CI, 0,65; 1,37); p=0,7524].

Joonis 1 Uurija hinnatud progressioonivaba elulemuse (PFS) Kaplan-Meieri kõverad uuringus GO39942 (POLARIX)



Retsidiveerunud või refraktaarne DLBCL

Polivy efektiivsust hinnati rahvusvahelises mitmekeskuselises avatud uuringus (GO29365), mis hõlmas 80-st eelnevalt ravitud DLBCL-iga patsiendist koosnevat randomiseeritud kohorti. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama Polivy'd pluss BR-i või ainult BR-i kuue 21-päevase tsükli vältel. Patsiendid stratifitseeriti viimase eelneva raviga saavutatud ravivastuse kestuse järgi (≤ 12 kuud või > 12 kuud).

Uuringusse sobivad patsiendid ei olnud autoloogseks vereloome tüvirakkude siirdamiseks (*hematopoietic stem cell transplant*, HSCT) sobilikud kandidaadid ning neil oli retsidiveerunud või refraktaarne haigus pärast vähemalt ühe eelneva süsteemse kemoteraapia raviskeemi saamist. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellele oli eelnevalt tehtud allogeenne HSCT, kellel oli kesknärvisüsteemi lümfoom, transformeerunud indolentne lümfoom, 3b staadiumi follikulaarne lümfoom (*follicular lymphoma*, FL), oluline südame-veresoonkonna või kopsuhaigus, ägedad infektsioonid, ASAT võialaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsus $> 2,5 \times$ ULN või üldbilirubiin $\geq 1,5 \times$ ULN, kreatiniinisaldus $> 1,5 \times$ ULN (või kreatiniini kliirens < 40 ml/min), välja arvatud juhul, kui see oli tingitud lümfoomist.

Polivy'd manustati intravenoosselt annuses 1,8 mg/kg esimese tsükli 2. päeval ja tsüklite 2...6 esimesel päeval. Bendamustiini manustati intravenoosselt annuses 90 mg/m² ööpäevas esimese tsükli 2. ja 3. päeval ning tsüklite 2...6 esimesel ja teisel päeval. Rituksimabi manustati annuses 375 mg/m² tsüklite 1...6 esimesel päeval.

Polivy pluss BR-i (n=40) või ainult BR-i rühma (n=40) randomiseeritud 80 patsiendist enamik olid europiidse rassi esindajad (71%) ja meessoost (66%). Vanuse mediaan oli 69 aastat (vahemik: 30...86 aastat). Kuuekümne neljal patsiendil 80-st (80%) oli ECOG sooritusvõime staatus (PS) 0...1 ja 14 patsiendil 80-st (18%) oli ECOG PS 2. Enamikel patsientidel (98%) oli teisiti täpsustamata (NOS) DLBCL. Kokku 48%-l patsientidest oli aktiveeritud B-rakulist tüüpi (ABC) DLBCL ja 40%-l idutsentri B-rakulist tüüpi (GCB) DLBCL. Peamised põhjused, miks patsiendid ei olnud HSCT-ks sobilikud kandidaadid, olid vanus (40%), päästva raviga saavutatud ebapiisav ravivastus (26%) ja eelnev ebaõnnestunud siirdamine (20%). Eelnevate ravide arvu mediaan oli 2 (vahemik: 1...7); 29% (n=23) olid saanud ühte eelnevat ravi, 25% (n=20) kahte eelnevat ravi ja 46% (n=37) kolme või enam eelnevat ravi. Bendamustiiniga oli ravi saanud ainult üks patsient randomiseeritud II faasi pola+BR-i rühmas. 80%-l patsientidest oli refraktaarne haigus. Neil

patsientidel, kes said polatuzumabvedotiini pluss BR ja kellel oli määratud CD3+ lümfotsüütide arv, oli CD3+ lümfotsüütide absoluutarv > 200 rakku/µl vastavalt 95%, 79% ja 83% patsientidest, kellele tehti analüüs enne ravi (n=134), ravi lõpus (n=72) ja 6 kuud pärast ravi lõppu (n=18).

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli täielik ravivastus (*complete response*, CR) ravi lõpus (6...8 nädalat pärast 6. tsükli esimest päeva või viimast uuringuravi), hinnatuna PET-CT põhjal sõltumatu hindamiskogu (*Independent Review Committee*, IRC) poolt.

Tabel 6 Efektiivsuse kokkuvõte eelnevalt ravitud DLBCL-iga patsientidel uuringus GO29365

	Polivy + bendamustiin + rituksimab N=40	Bendamustiin + rituksimab N=40
Jälgimisaja mediaan 22 kuud		
Esmane tulemusnäitaja		
Täieliku ravivastuse määr* (IRC hinnatud) ravi lõpus**		
Ravivastuse saavutanute arv (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Ravivastuse määra erinevus (%) [95% CI]	22,5 [2,6; 40,2]	
p-väärtus (CMH hii-ruut test***)	0,0261	
Põhilised teised ja uurivad tulemusnäitajad		
Ravivastuse kestus (<i>duration of response</i> , DOR) (INV hinnatud)		
Analüüsi kaasatud patsientide arv	28	13
Juhtumiga patsientide arv (%)	17 (60,7)	11 (84,6)
DOR-i mediaan (95% CI), kuud	10,3 (5,6; NE)	4,1 (2,6; 12,7)
HR [95% CI]	0,44 [0,20; 0,95]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud***)	0,0321	
Üldine ravivastuse määr* (INV hinnatud) ravi lõpus**		
Ravivastuse saavutanute arv (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Ravivastuse määra erinevus (%) [95% CI]	30,0 [9,5; 47,4]	
p-väärtus (CMH hii-ruut test***)	0,0036	
Täielik ravivastus (%) (CR)	17 (42,5)	6 (15,0)
Ravivastuse määra erinevus (%) [95% CI]	27,5 [7,7; 44,7]	
p-väärtus (CMH hii-ruut test***)	0,0061	
Osaline ravivastus (%) (PR)	2 (5,0)	1 (2,5)
95% CI Clopper-Pearson	[0,6; 16,9]	[0,06; 13,2]
Parim üldine ravivastuse määr* (INV hinnatud)		
Ravivastuse saavutanute arv (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Ravivastuse määra erinevus (%) [95% CI]	37,5 [15,6; 54,7]	
Täielik ravivastus (%) (CR)	23 (57,5)	8 (20,0)
95% CI Clopper-Pearson	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]
Osaline ravivastus (%) (PR)	5 (12,5)	5 (12,5)
95% CI Clopper-Pearson	[4,2; 26,8]	[4,2; 26,8]

CI: usaldusvahemik; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: täielik ravivastus; DOR: ravivastuse kestus; HR: riskitiheduste suhe; INV: uurija; IRC: sõltumatu hindamiskogu; NE: mittehinnatav; PR: osaline ravivastus

*Vastavalt modifitseeritud Lugano 2014 kriteeriumidele: vajalik oli PET-CT CR-i luuüdi kinnitus. PET-CT PR pidi vastama nii PET-CT kriteeriumidele kui ka CT kriteeriumidele.

**6...8 nädalat pärast 6. tsükli esimest päeva või viimast uuringuravi

***Stratifitseerimine eelneva raviga saavutatud ravivastuse kestuse järgi (≤ 12 kuud vs. > 12 kuud)

Üldine elulemus (*overall survival*, OS) oli uuritav tulemusnäitaja, mida ei kontrollitud 1. tüüpi vigade suhtes. OS mediaan oli 12,4 kuud (95% CI: 9,0; NE) Polivy pluss BR harus vs. 4,7 kuud (95% CI: 3,7; 8,3) kontrollharus. OS riskitiheduste suhte (HR) kohandamata väärtus oli 0,42. Võttes arvesse ravieelsete kaasmuutujate mõju, oli OS HR kohandatud 0,59le. Kaasmuutujateks olid esmane refraktaarne staatus, eelnevate raviridade arv, IPI ja eelnev tüvirakkude transplantatsioon.

Uurija poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS) oli uuritav tulemusnäitaja, mida ei kontrollitud 1. tüüpi vigade suhtes. PFS mediaan oli 7,6 kuud (95% CI: 6,0; 17,0) Polivy pluss BR harus vs. 2,0 kuud (95% CI: 1,5; 3,7) kontrollharus. PFS HR kohandamata väärtus oli 0,34.

Immunogeensus

Nagu kõigi terapeutiliste valkude puhul, esineb polatuzumabvedotiiniga ravitud patsientidel immuunreaktsiooni tekkevõimalus. Uuringutes GO39442 (POLARIX) ja GO29365 oli vastavalt 1,4%-l (6/427) ja 5,2%-l (12/233) patsientidest positiivne polatuzumabvedotiini vastaste antikehade leid, neutraliseerivaid antikehi ei leitud neist ühelgi. Piiratud arvu polatuzumabvedotiini vastaste antikehade leiuga patsientide tõttu ei saa teha järeldusi immunogeensususe võimaliku mõju kohta efektiivsusele või ohutusele.

Immunogeensusanalüüsi tulemused on suuresti sõltuvad erinevatest teguritest, sealhulgas analüüsi sensitiivsusest ja spetsiifilisusest, analüüsi meetodikast, proovi käsitlemisest, proovivõtmise ajast, samaaegselt kasutatavatest ravimitest ja põhihaigusest. Nimetatud põhjustel võib polatuzumabvedotiini vastaste antikehade esinemissageduse võrdlemine teiste ravimite vastaste antikehade esinemissagedusega olla eksitav.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Polivy'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta küpsete B-rakuliste kasvajate korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Antikehaga konjugeeritud MMAE (acMMAE) ekspositsioon plasmas suurenes proportsionaalselt annusega polatuzumabvedotiini annusevahemikus 0,1...2,4 mg/kg. Pärast polatuzumabvedotiini esimese 1,8 mg/kg annuse manustamist oli acMMAE keskmine maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) 803 (\pm 233) ng/ml ning kontsentratsiooni/aja kõvera alune pindala aja nullpunktist kuni lõpmatuseni (AUC_{inf}) 1860 (\pm 966) ööpäevas•ng/ml. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli 3. tsükli acMMAE AUC ligikaudu 30% suurem 1. tsükli AUC-st ja moodustas üle 90%. 6. tsükli AUC-st. acMMAE terminaalne poolväärtusaeg 6. tsükli ajal oli ligikaudu 12 päeva (95% CI 8,1...19,5 päeva). Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on prognoositav acMMAE kontsentratsioon 6. tsükli lõpus ligikaudu 80% teoreetilisest tasakaaluseisundi väärtusest. Polatuzumabvedotiini tsütotoksilise komponendi konjugeerimata MMAE ekspositsioon suurenes proportsionaalselt annusega polatuzumabvedotiini annusevahemikus 0,1...2,4 mg/kg. MMAE plasmakontsentratsioon järgis moodustumise kiirust limiteerivat kineetikat. Pärast polatuzumabvedotiini esimese 1,8 mg/kg annuse manustamist oli C_{max} 6,82 (\pm 4,73) ng/ml, maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg ligikaudu 2,5 päeva ja terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 4 päeva. Konjugeerimata MMAE ekspositsioon plasmas moodustab < 3% acMMAE ekspositsioonist. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal väheneb korduva iga kolme nädala järel manustamise järgselt konjugeerimata MMAE ekspositsioon plasmas (AUC).

Populatsiooni farmakokineetiliste simulatsioonide põhjal prognoosis *post-hoc* analüüs patsientidel kehakaaluga üle 100 kg konjugeerimata MMAE ekspositsiooni suurenemist mitte rohkem kui 55% võrra.

Imendumine

Polivy'd manustatakse intravenoosse infusioonina. Teiste manustamisteede kohta ei ole uuringuid läbi viidud.

Jaotumine

acMMAE tsentraalse jaotusruumala populatsiooni iseloomustav näitaja oli 3,15 l, mis oli ligilähedane plasmamahule. *In vitro* on MMAE seonduvus inimese plasmavalkudega mõõdukas (71...77%). *In vitro* ei jaotu MMAE olulisel määral inimese erütrotsüütidesse; vere/plasma suhe on 0,79...0,98.

In vitro andmed näitavad, et MMAE on P-glükoproteiini (P-gp) substraat, kuid kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei inhibeeri P-gp-d.

Biotransformatsioon

Patsientidel on oodata polatuzumabvedotiini katabolismi, mille tulemusena moodustuvad väikesed peptiidid, aminohapped, konjugeerimata MMAE ja konjugeerimata MMAE-ga seotud kataboliidid. Inimese plasmas ei ole MMAE metaboliitide sisaldust mõõdetud.

In vitro uuringud näitavad, et MMAE on CYP3A4/5 substraat, kuid ei indutseeri põhilisi CYP ensüüme. MMAE on nõrk aegsõltuv CYP3A4/5 inhibiitor, kuid kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei inhibeeri see konkureerivalt CYP3A4/5.

MMAE ei inhibeeri CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal eritub konjugaat (acMMAE) peamiselt mittespetsiifilise lineaarse kliirensi raja kaudu väärtusega 0,9 l/ööpäevas. *In vivo* uuringud polatuzumabvedotiiniga ravitud rottidega (radioaktiivselt märgistatud MMAE) näitavad, et enamik radioaktiivsusest eritub roojaga ja vähesel määral uriiniga.

Lapsed

Polatuzumabvedotiini farmakokineetika uurimiseks lastel (vanuses alla 18 aasta) ei ole uuringuid läbi viidud.

Eakad

19...89-aastaste patsientide populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal ei mõjutanud vanus acMMAE ja konjugeerimata MMAE farmakokineetikat. Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal ei täheldatud alla 65-aastaste (n=394) ning 65-aastaste ja vanemate patsientide (n=495) vahel acMMAE ja konjugeerimata MMAE farmakokineetika olulist erinevust.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal on kerge (kreatiini kliirens [CrCl] 60...89 ml/min, n=361) või mõõduka (CrCl 30...59 ml/min, n=163) neerukahjustusega patsientidel acMMAE ja konjugeerimata MMAE ekspositsiooni väärtused sarnased normaalse neerufunktsiooniga (CrCl \geq 90 ml/min, n=356) patsientidel täheldatuga. Raske neerukahjustuse (CrCl 15...29 ml/min, n=4) mõju hindamiseks farmakokineetikale ei ole andmeid piisaval hulgal. Lõppstaadiumis neeruhaiguse ja/või dialüüsi saavate patsientide kohta andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal on kerge maksakahjustusega patsientidel (ASAT või ALAT aktiivsus $> 1,0...2,5 \times \text{ULN}$ või üldbilirubiini sisaldus $> 1,0...1,5 \times \text{ULN}$, $n=133$) acMMAE ekspositsiooni väärtused sarnased, kuid konjugeerimata MMAE AUC mitte üle 40% suurem kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel ($n=737$).

Puuduvad piisavad andmed, et hinnata mõõduka maksakahjustuse (üldbilirubiini sisaldus $> 1,5...3,0 \times \text{ULN}$, $n=11$) mõju farmakokineetikale. Raske maksakahjustuse või maksasiirdamise läbinud patsientide kohta on piiratud hulgal andmeid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süsteemne toksilisus

Nii rottidel kui makaakidel hõlmasid MMAE ja polatuzumabvedotiiniga seotud peamised süsteemsed toksilised toimed pöörduvat luuüdi toksilist kahjustust ja sellega seotud perifeerset vererakkude arvu muutusi.

Genotoksilisus

Polatuzumabvedotiiniga ei ole spetsiaalseid mutageensusuuringuid läbi viidud. MMAE ei olnud mutageenne bakteriaalse pöördmutatsiooni (Ames'i) testis või L5178Y hiire lümfoomirakkude edasimutatsiooni testis.

MMAE oli rottide luuüdi mikrotuumade testis genotoksiline tõenäoliselt aneugeense mehhanismi teel. See mehhanism on kooskõlas MMAE kui mikrotuubuleid lõhustava aine farmakoloogilise toimega.

Kartsinogeensus

Polatuzumabvedotiini ja/või MMAE-ga ei ole spetsiaalseid kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

Fertiilsuse häired

Polatuzumabvedotiiniga ei ole loomadel spetsiaalseid fertiilsusuuringuid läbi viidud. Kuid 4-nädalase rottide toksilisusuuringu tulemused näitavad, et polatuzumabvedotiin võib kahjustada isaste loomade reproduktiivset funktsiooni ja fertiilsust. Munandi seemnejuha degeneratsioon ei olnud pärast 6-nädalast ravivaba perioodi pöördunud ning oli korrelatsioonis munandite kaalu languse ja lahangu täheldatud väikeste ja/või pehmete munandite leiuiga isastel loomadel, kes said ≥ 2 mg/kg.

Reproduktsioonitoksilisus

Polatuzumabvedotiiniga ei ole loomadel spetsiaalseid teratogeensusuuringuid läbi viidud. Kuid tiinete rottide ravi MMAE'ga annuses 0,2 mg/kg põhjustas embrüoletaalsust ja loote väärarenguid (sh keele protrusioon, jäsemete malrotatsioon, gastroskiis ja agnaatia). Süsteemne ekspositsioon (AUC) rottidel MMAE annuse 0,2 mg/kg puhul moodustas ligikaudu 50% AUC-st, mida täheldati patsientidel, kes said Polivy soovitatava annuse 1,8 mg/kg iga 21 päeva järel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Merevaikhape
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Sahharoos
Polüsorbaat 20 (E432)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada ega lahjendada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

30 kuud

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C), välja arvatud juhul, kui lahustamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 72 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C) ja kuni 24 tunni jooksul toatemperatuuril (9 °C...25 °C).

Lahjendatud lahus:

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C), välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud tabelis 7 loetletud ajaperioodide jooksul. Lahjendatud lahus, mille säilitusaeg ületab tabelis 7 toodud piire, tuleb hävitada.

Tabel 7 Ajaperioodid, mille jooksul on tõestatud infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus

Infusioonilahuse valmistamiseks kasutatud lahusti	Infusioonilahuse säilitamistingimused¹
Naatriumkloriid 9 mg/ml (0,9%)	Kuni 72 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) või kuni 4 tundi toatemperatuuril (9 °C...25 °C)
Naatriumkloriid 4,5 mg/ml (0,45%)	Kuni 72 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) või kuni 8 tundi toatemperatuuril (9 °C...25 °C)
5% glükoos	Kuni 72 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) või kuni 8 tundi toatemperatuuril (9 °C...25 °C)

¹ Preparaadi stabiilsuse tagamiseks ei tohi ületada toodud säilitusaegsid.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal karbis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polivy 30 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber:

6 ml viaal (värvitu I tüüpi klaas), millel on alumiiniumümbrisega suletud punnkork (lamineeritud fluorokumm) ja eemaldatav plastist kate, viaal sisaldab 30 mg polatuzumabvedotiini. Pakendis on üks viaal.

Polivy 140 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber:

20 ml viaal (värvitu I tüüpi klaas), millel on alumiiniumümbrisega suletud punnkork (lamineeritud fluorokumm) ja eemaldatav plastmassist kate, viaal sisaldab 140 mg polatuzumabvedotiini. Pakendis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised ettevaatusabinõud

Polivy sisaldab tsütotoksilist koostisosa. Manustada tsütotoksiliste ainete kasutamises kogunud arsti järelevalve all. Rakendage antineoplastiliste ja tsütotoksiliste ravimite õige käsitlemise ja hävitamise juhiseid.

Manustamiskõlblikuks muudetud preparaat ei sisalda säilitusainet ja on ette nähtud ainult üksikannuse manustamiseks. Selle ravimpreparaadi käsitlemisel tuleb järgida aseptika nõudeid.

Polivy tuleb enne manustamist lahustada steriilse süsteveega ja lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust, 4,5 mg/ml (0,45%) naatriumkloriidi süstelahust või 5% glükoosi lahust sisaldavas intravenoosse infusiooni kotis.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahusel ja infusioonilahusel ei tohi lasta külmuda ning neid ei tohi hoida otsese päikesevalguse käes.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

- Polivy 30 mg: süstida steriilse süstlaga aeglaselt 1,8 ml steriilset süstevett 30 mg Polivy viaali, et saada ühe annuse manustamiseks lahus, mis sisaldab 20 mg/ml polatuzumabvedotiini. Suunata juga vastu viaali seina, mitte otse lüofiliseeritud pulbri peale.
- Polivy 140 mg: süstida steriilse süstlaga aeglaselt 7,2 ml steriilset süstevett 140 mg Polivy viaali, et saada ühe annuse manustamiseks lahus, mis sisaldab 20 mg/ml polatuzumabvedotiini. Suunata juga vastu viaali seina, mitte otse lüofiliseeritud pulbri peale.
- Keerutada viaali ettevaatlikult, kuni pulber on täielikult lahustunud. Mitte loksutada.
- Kontrollida, et manustamiskõlblikuks muudetud lahuses ei ole ilmnenud värvuse muutuseid või võõrosakesi. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema värvitu kuni kergelt pruunikas, selge kuni kergelt opalestseeruv ilma nähtavate osakesteta. Ärge kasutage manustamiskõlblikuks muudetud lahust, mille värvus on muutunud, mis on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.

Lahjendamise juhised

1. Polivy tuleb lahjendada 9 mg/ml naatriumkloriidi süstelahust või 4,5 mg/ml naatriumkloriidi süstelahust või 5% glükoosi lahust sisaldavas intravenoosse infusiooni kotis, mille minimaalne maht on 50 ml lõppkontsentratsioonini 0,72...2,7 mg/ml.

2. Vajaliku annuse põhjal määratakse kindlaks 20 mg/ml manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kogus (vt allpool):

$$\text{Polivy koguannus (ml), mida tuleb edasi lahjendada} = \frac{\text{Polivy annus (mg/kg)} \times \text{patsiendi kehakaal (kg)}}{\text{Manustamiskõlblikuks muudetud viaali kontsentratsioon (20 mg/ml)}}$$

3. Eemaldada steriilse süstlaga vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud lahust Polivy viaalist ja lisada see edasiseks lahjendamiseks intravenoosse infusiooni kotti. Viaali allesjäänud kasutamata lahus tuleb hävitada.
4. Segada lahust ettevaatlikult infusioonikotti aeglaselt ümber pöörates. Mitte loksutada.
5. Kontrollida, et infusioonikotis ei oleks võõrosakesi ja nende ilmnmisel tuleb lahus hävitada.

Vältida infusioonilahuse transportimist, sest loksutamine võib põhjustada agregatsiooni. Lahuse transportimisel eemaldada õhk infusioonikotist ja piirata transpordiks kuluvat aega 30 minutini toatemperatuuril (9 °C...25 °C) või 24 tunnini külmkapis (2 °C...8 °C). Kui õhk on eemaldatud, peab kasutama õhunõelaga infusioonisüsteemi, et tagada täpne annus infusiooni ajal. Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamise ja transpordiaeg kokku ei tohi ületada tabelis 7 toodud ajaperioode (vt lõik 6.3).

Polivy'd tuleb manustada spetsiaalse infusioonisüsteemi kaudu, millel on steriilne mittepürogeenne madala valgusiduvusega süsteemisine või lisatud filter (pooride suurus 0,2 või 0,22 mikromeetrit) ja kateeter.

Polivy sobib intravenoosse infusiooni kottidega, mille ravimiga kokkupuutuvateks materjalideks on polüvinüülkloriid (PVC) või polüolefiinid, nagu polüetüleen (PE) ja polüpropüleen. Lisaks ei ole täheldatud sobimatust infusioonisüsteemide või tarvikutega, mille ravimiga kokkupuutuvateks materjalideks on PVC, PE, polüuretaan, polübutadieen, akrilonitriilbutadieenstüreen, polükarbonaat, polüeteeruretaan, fluoetüleen-propüleen või polütetrafluoroetüleen, ning filtermembranidega, mis koosnevad polüetersulfoonist või polüsulfoonist.

Hävitamine

Polivy on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. jaanuar 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 3. detsember 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Šveits

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Polivy 140 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
polatuzumabvedotiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 140 mg polatuzumabvedotiini.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml 20 mg polatuzumabvedotiini.

3. ABIAINED

merevaikhape, naatriumhüdroksiid, sahharoos, polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
1 vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline
Mitte loksutada

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda
Hoida viaal karbis valguse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1388/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Polivy 140 mg kontsentradi pulber
polatuzumabvedotiin
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

i.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

140 mg

6. MUU

Tsütotoksiline

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Polivy 30 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
polatuzumabvedotiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 30 mg polatuzumabvedotiini.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml 20 mg polatuzumabvedotiini.

3. ABIAINED

merevaikhape, naatriumhüdroksiid, sahharoos, polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline
Mitte loksutada

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda
Hoida viaal karbis valguse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1388/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Polivy 30 mg kontsentraadi pulber
polatuzumabvedotiin
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

i.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 mg

6. MUU

Tsütotoksiline

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Polivy 30 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber Polivy 140 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

polatuzumabvedotiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Polivy ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Polivy manustamist
3. Kuidas Polivy'd manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Polivy'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Polivy ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Polivy

Polivy on vähiravim, mis sisaldab toimeainet „polatuzumabvedotiini“.

Seda kasutatakse alati koos teiste vähiravimitega – vt „Milliste teiste ravimitega koos Polivy'd manustatakse“ allpool.

Milleks Polivy'd kasutatakse

Polivy'd manustatakse „difuusse B-suurrakkloomi“ raviks, mida ei ole kunagi varem ravitud.

Polivy'd manustatakse ka „difuusse B-suurrakkloomi“ raviks, mis on tagasi tulnud või ei ole taandunud:

- pärast vähemalt ühte eelnevat ravi ja
- juhul, kui teile ei saa teha tüvirakkude siirdamist.

„Difuusne B-suurrakkloom“ on vähk, mis saab alguse „B-lümfotsüütidest“, mida nimetatakse ka B-rakkudeks. Need on teatud tüüpi vererakud.

Kuidas Polivy toimib

Polivy sisaldab „monoklonaalset antikeha“ ja vähirakke hävitavat ainet nimega „MMAE“.

- Ravimi koostisse kuuluv „monoklonaalne antikeha“ seondub sihtmärgiga B-rakkudel.
- Pärast B-rakkudega seondumist vabaneb ravimist B-rakkudesse „MMAE“, mis rakud hävitab.

Milliste teiste ravimitega koos Polivy'd manustatakse

Polivy'd manustatakse koos teiste vähiravimitega:

- rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin ja prednisoon „difuusse B-suurrakklümfoomi“ raviks, mida ei ole kunagi varem ravitud;
- rituksimab ja bendamustiin „difuusse B-suurrakklümfoomi“ raviks, mis on tagasi tulnud või ei ole taandunud pärast vähemalt ühte eelnevat ravi ja juhul, kui teile ei saa teha tüvirakkude siirdamist.

2. Mida on vaja teada enne Polivy manustamist

Polivy'd ei tohi teile manustada

- kui olete polatuzumabvedotiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on praegu aktiivne raske infektsioon.

Kui eespool nimetatud kehtib teie kohta, ei tohi teile Polivy'd manustada. Kui te ei ole kindel, pidage enne Polivy manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Polivy manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui midagi järgnevalt loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel):

- kui teil on kunagi olnud probleeme aju või närvisüsteemiga, näiteks:
 - mäluhäireid;
 - liikumiskäitumise või tundeärrituste, näiteks isegi kerge puudutuse korral tekkivaid torkeid või surisemistunnet, põletustunnet, valu ja ebamugavustunnet;
 - nägemishäireid.
- kui teil on kunagi olnud probleeme maksaga;
- kui arvate, et teil on infektsioon või kui teil on esinenud kauakestvaid või korduvaid infektsioone, nagu herpes (vt „Infektsioonid“ lõigus 4);
- kui teil on käes mõne vaktsiini manustamise aeg või te teate, et vajate lähiajal mõnda vaktsiini.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Polivy manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Pöörake tähelepanu järgmistele kõrvaltoimetele

Polivy võib põhjustada teatud tõsiseid kõrvaltoimeid, millest tuleb otsekohe teatada oma arstile või meditsiiniõele. Nendeks on:

Müelosupressioon

Müelosupressioon on seisund, mille puhul väheneb vererakkude tootmine ning selle tagajärjel punavereliblede, valgevereliblede ja vereliistakute arv. Arst teeb teile vereanalüüsi vererakkude arvu kontrollimiseks.

Teavitage otsekohe oma arsti või meditsiiniõde, kui teil tekivad:

- külmavärinad või vappekülm;
- palavik;
- peavalu;
- väsimus;
- pearinglustunne;
- kahvatus;

- ebaharilik verejooks, nahaalne verevalum, tavalisest kauakestvam veritsus pärast vere võtmist või igemete veritsemine.

Perifeerne neuropaatia

Teavitage otsekohe oma arsti või meditsiiniõde, kui teil tekivad nahatundlikkuse muutused, eriti käte või jalgade piirkonnas, näiteks:

- tuimus;
- surisemine;
- põletustunne;
- valu;
- ebamugavustunne või nõrkus;
- kõndimisraskused.

Kui teil esines mõni neist sümptomitest enne ravi Polivy'ga, teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui märkate nende sümptomite muutust.

Kui teil esinevad perifeerse neuropaatia sümptomid, võib arst annust vähendada.

Infektsioonid

Infektsiooninähud võivad olla inimestel erinevad. Teavitage kohe oma arsti või meditsiiniõde, kui teil tekivad sellised infektsiooninähud, nagu:

- palavik;
- köha;
- rindkere valu;
- väsimus;
- valulik lööve;
- kurguvalu;
- põletustunne urineerimisel;
- nõrkustunne või üldine halb enesetunne.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

PML on väga harvaesinev ja eluohtlik ajuinfektsioon, mis on tekkinud ühel patsiendil, kes sai ravi Polivy ning bendamustiini ja ühe teise ravimiga, mille nimetus on obinutuzumab.

Teavitage otsekohe oma arsti või meditsiiniõde, kui teil tekivad:

- mälukaotus;
- kõnehäired;
- kõndimisraskus;
- nägemishäired.

Kui teil esines mõni neist sümptomitest enne ravi Polivy'ga, teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui märkate nende sümptomite muutust. Te võite vajada ravi.

Tuumori lüüsi sündroom

Mõnel inimesel võib tekkida teatud ainete (nt kaaliumi ja kusihape) ebavaline sisaldus veres, mis on tingitud vererakkude kiirest lagunemisest ravi ajal. Seda nimetatakse „tuumori lüüsi sündroomiks“. Teie arst või meditsiiniõde teeb vereanalüüse, et kontrollida teid selle seisundi suhtes.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Võimalikud on infusiooniga seotud reaktsioonid, allergilised või anafülaktilised (allergia raskem vorm) reaktsioonid. Teie arst või meditsiiniõde jälgib teid kõrvaltoimete suhtes infusiooni ajal ja 30 kuni 90 minutit pärast infusiooni. Mis tahes tõsise reaktsiooni tekkimisel võib teie arst lõpetada ravi Polivy'ga.

Maksakahjustus

See ravim võib põhjustada maksarakkude põletikku või kahjustust, mis mõjutab normaalset maksatalitlust. Kahjustatud maksarakkudest võib vereringesse erituda suurtes kogustes teatud aineid (maksaeensüümid ja bilirubiin), mida saab kindlaks teha vereanalüüsidega.

Enamikel juhtudel teil sümptomeid ei esine, kuid teavitage oma arsti või meditsiiniõde otsekohe sellest, kui teil tekib:

- naha ja silmavalgete kollasus (ikterus).

Arst teeb teile enne ravi ja regulaarselt ravi ajal vereanalüüse maksatalitluse kontrollimiseks.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel või noortel inimestel vanuses alla 18 aasta, sest puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta antud vanuserühmas.

Muud ravimid ja Polivy

Muud ravimid ja vaktsiinid

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Nende hulka kuuluvad ka käsimüügiravimid ja taimsed preparaadid.

Samuti öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui on käes aeg saada vaktsiini või on teada, et vajate mõnda vaktsiini lähiajal.

Rasestumisvastane kaitse (naised ja mehed)

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 9 kuu jooksul pärast Polivy viimase annuse manustamist.

Mehed peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast Polivy viimase annuse manustamist.

Rasedus

Enne ravi ja ravi ajal on tähtis teavitada oma arsti sellest, kui olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete raseduda. See on vajalik sellepärast, et Polivy võib mõjutada teie lapse tervist.

Ärge kasutage seda ravimit raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui teie ja arst otsustate, et ravist saadav kasu ületab võimalikud ohud veel sündimata lapsele.

Imetamine

Polivy saamise ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast viimast annust ei tohi last rinnaga toita, sest Polivy võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

Viljakus

Meestel on soovitatav lasta enne ravi selle ravimiga spermaproovid säilitamiseks hoiustada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Polivy mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise või tööriistade ja masinatega töötamise võimet.

- Kui teil tekivad infusiooniga seotud reaktsioonid või närvikahjustus või kui tunnete väsimust, nõrkust või pearinglust (vt lõik 4), ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga ega töötage tööriistade või masinatega kuni kõrvaltoime taandumiseni.

Lisateave kõrvaltoimete kohta vt lõik 4.

Polivy sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Polivy'd manustatakse

Polivy'd manustatakse vähiravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

Seda manustatakse veenisiseses infusioonina 90 minuti jooksul.

Kui palju Polivy'd manustatakse

Ravimi annus sõltub teie kehakaalust.

- Tavaline algannus on 1,8 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta.
- Kui teil tekib perifeerne neuropaatia, võib arst annust vähendada.

Kui sageli Polivy'd manustatakse?

- Iga tsükkel kestab 21 päeva.
- Te saate kuus ravitsükli Polivy'd koos teiste ravimitega.

Milliste teiste ravimitega koos Polivy'd manustatakse

- rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubiin ja prednisoon „difuusse B-suurrakkloomfoomi“ raviks, mida ei ole kunagi varem ravitud;
- rituksimab ja bendamustiin „difuusse B-suurrakkloomfoomi“ raviks, mis on tagasi tulnud või ei ole taandunud pärast vähemalt ühte eelnevat ravi ja juhul, kui teile ei saa teha tüvirakkude siirdamist.

Kui Polivy annus jääb manustamata

- Kui te ei saa visiidile tulla, leppige kohe kokku uue visiidi toimumise aeg.
- Et ravi oleks tõhus, on väga tähtis, et ükski annus ei jääks manustamata.

Kui te lõpetate ravi Polivy'ga

Ärge lõpetage ravi Polivy'ga ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata. Ravi lõpetamise korral võib teie seisund halveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui te märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, teavitage sellest otsekohe oma arsti või meditsiiniõde – te võite vajada kohest arstiabi. Tegemist võib olla uute sümptomite või olemasolevate sümptomite muutusega:

- infusiooniga seotud reaktsioonid – arst jälgib teid 30...90 minuti jooksul pärast infusiooni;
- palavik ja külmavärinad;
- lööve/nõgestõbi;
- rasked infektsioonid;
- pneumoonia (kopsupõletik);
- herpesnakkus;
- viirusinfektsioonid;
- ülemiste hingamisteede infektsioon;
- nahainfektsioon;
- kuseteede infektsioon;
- ebatavaline veritsus või nahaaluste verevalumite teke;
- mälukaotus, kõnehäired, kõndimisraskused või nägemisprobleemid;
- naha ja silmavalgete kollasus;
- hingeldus ja hingamisraskus.

Muud kõrvaltoimed

Teavitage oma arsti või meditsiiniõde sellest, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st

- pneumoonia (kopsupõletik);
- nohu, aevastamine, kurguvalu ja köha (ülemiste hingamisteede infektsioon);
- tuimus, surisemine, põletustunne, valu, ebamugavus või nõrkus ja/või kõndimisraskused (perifeerne neuropaatia);
- palavik;
- köha;
- oksendamine;
- kõhulahtisus või kõhukinnisus;
- haavandid või põletik suuõõnes ja/või sooles (mukosiit);
- iiveldus;
- kõhuvalu;
- väsimus;
- isutus;
- kaalulangus;
- infusiooniga seotud reaktsioonid;
- külmetushaigus;
- juuste väljalangemine;

- muutused vereanalüüsidest:
 - igat tüüpi vere valgeliblede arvu vähenemine (kombineeritud);
 - neutrofiilide (teatud tüüpi vere valgelibled) arvu vähenemine koos palavikuga või ilma;
 - vereliistakute (teatud tüüpi verelibled, mis aitavad verel hüübida) arvu vähenemine;
 - vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia);
 - kaaliumisisalduse vähenemine veres (hüpokaleemia).

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st

- raske infektsioon (sepsis);
- kuseteede infektsioon;
- viirusinfektsioonid;
- herpesnakkus;
- nahainfektsioonid;
- kopsupõletik;
- hingeldus ja hingamisraskus;
- peeringlus;
- vedelikupeetus, mis põhjustab labajalgade või -käte turset (perifeersed tursed);
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine;
- liigesevalu;
- sügelus;
- külmavärinad;
- lööve;
- naha kuivus;
- lihasevalu;
- muutused vereanalüüsidest:
 - igat tüüpi verelibled arvu vähenemine (pantsütopeenia);
 - lümfotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled) arvu vähenemine;
 - fosfaadisalduse vähenemine veres (hüpfosfateemia);
 - kaltsiumisisalduse vähenemine veres (hüpokaltseemia);
 - albumiinisalduse vähenemine veres (hüpoalbumineemia);
 - ensüümi lipaas aktiivsuse suurenemine veres.

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st

- ähmane nägemine.

Kui märkate ükskõik millist eespool loetletud kõrvaltoimetest, teatage sellest kohe arstile või meditsiiniõele.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Polivy'd säilitada

Polivy'd säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus. Säilitamistingimused on järgmised:

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja vialil pärast „Kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2°C...8°C).
- Mitte lasta külmuda.
- Hoida viaal karbis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Polivy sisaldab

- Toimeaine on polatuzumabvedotiin.
- Polivy 30 mg: üks viaal sisaldab 30 milligrammi (mg) polatuzumabvedotiini.
- Polivy 140 mg: üks viaal sisaldab 140 milligrammi (mg) polatuzumabvedotiini.
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga milliliiter (ml) 20 mg polatuzumabvedotiini.
- Teised koostisosad on: merevaikhape, naatriumhüdroksiid, sahharoos, polüsorbaat 20. Vt lõik 2 „Polivy sisaldab naatriumi“.

Kuidas Polivy välja näeb ja pakendi sisu

Polivy infusioonilahuse kontsentradi pulber on valge kuni kergelt hallikasvalge paakunud pulber klaasviaalis.

Iga Polivy pakend sisaldab ühte viaali.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Irreferi għall-Irlanda

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Rakendage vähivastaste ravimite õige käsitlemise ja hävitamise juhiseid.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

- Polivy 30 mg: süstida steriilse süstlaga aeglaselt 1,8 ml steriilset süstevett 30 mg Polivy viaali, et saada ühe annuse manustamiseks lahus, mis sisaldab 20 mg/ml polatuzumabvedotiini. Suunata juga vastu viaali seina, mitte otse lüofiliseeritud pulbri peale.
- Polivy 140 mg: süstida steriilse süstlaga aeglaselt 7,2 ml steriilset süstevett 140 mg Polivy viaali, et saada ühe annuse manustamiseks lahus, mis sisaldab 20 mg/ml polatuzumabvedotiini. Suunata juga vastu viaali seina, mitte otse lüofiliseeritud pulbri peale.
- Keerutage viaali ettevaatlikult, kuni pulber on täielikult lahustunud. Ärge loksutage.
- Kontrollige, et manustamiskõlblikuks muudetud lahuses ei ole ilmnenud värvuse muutuseid ega võõrosakesi. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema värvitu kuni kergelt pruunikas, selge kuni kergelt opalestseeruv ilma nähtavate osakesteta. Ärge kasutage manustamiskõlblikuks muudetud lahust, mille värvus on muutunud, mis on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.

Lahjendamise juhised

1. Polivy tuleb lahjendada 9 mg/ml naatriumkloriidi süstelahust või 4,5 mg/ml naatriumkloriidi süstelahust või 5% glükoosi lahust sisaldavas intravenoosse infusiooni kotis, mille minimaalne maht on 50 ml lõppkontsentratsioonini 0,72...2,7 mg/ml.
2. Vajaliku annuse põhjal määrake kindlaks 20 mg/ml manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kogus (vt allpool):

Polivy koguanus (ml), mida tuleb edasi lahjendada =
$$\frac{\text{Polivy annus (mg/kg)} \times \text{patsiendi kehakaal (kg)}}{\text{Manustamiskõlblikuks muudetud viaali kontsentratsioon (20 mg/ml)}}$$

3. Eemaldage steriilse süstlaga vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud lahust Polivy viaalist ja lisage see lahjendamiseks intravenoosse infusiooni kotti. Viaali allesjäänud kasutamata lahus tuleb hävitada.
4. Segage lahust ettevaatlikult infusioonikotti aeglaselt ümber pöörates. Mitte loksutada.
5. Kontrollige, et infusioonikotis ei oleks võõrosakesi ja nende ilmne misel tuleb lahus hävitada.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C), välja arvatud juhul, kui lahustamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 72 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C) ja kuni 24 tunni jooksul toatemperatuuril (9 °C...25 °C).

Lahjendatud lahus

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C), välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud tabelis 1 loetletud ajaperioodide jooksul. Lahjendatud Polivy lahus, mille säilitusaeg ületab tabelis 1 toodud piire, tuleb hävitada.

Tabel 1 Ajaperioodid, mille jooksul on tõestatud infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus

Infusioonilahuse valmistamiseks kasutatud lahusti	Infusioonilahuse säilitamistingimused¹
Naatriumkloriid 9 mg/ml (0,9%)	Kuni 72 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) või kuni 4 tundi toatemperatuuril (9 °C...25 °C)
Naatriumkloriid 4,5 mg/ml (0,45%)	Kuni 72 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) või kuni 8 tundi toatemperatuuril (9 °C...25 °C)
5% glükoos	Kuni 72 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) või kuni 8 tundi toatemperatuuril (9 °C...25 °C)

¹ Ravimpreparaadi stabiilsuse tagamiseks ei tohi ületada toodud säilitusaegasid.