

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Polivy 30 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
Polivy 140 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Polivy 30 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrā pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonā ir 30 mg polatuzumaba vedotīna (*polatuzumab vedotin*).

Pēc sagatavošanas katrs ml satur 20 mg polatuzumaba vedotīna.

Polivy 140 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrā pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonā ir 140 mg polatuzumaba vedotīna (*polatuzumab vedotin*).

Pēc sagatavošanas katrs ml satur 20 mg polatuzumaba vedotīna.

Polatuzumaba vedotīns ir anti-CD20 zāļu konjugāts, kura sastāvā ir mitozī nomācošs līdzeklis monometilauristatīns E (MMAE), kovalentā veidā saistīts ar CD79b-virzītu monoklonālu antivielu (rekombinantu humanizētu imūnglobulīnu G1 [IgG1], kas iegūts Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai).

Balta līdz pelēkbalta liofilizēta masa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Polivy kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (R-CHP) ir indicēts pieaugušo pacientu ar iepriekš neārstētu difūzu lielo B šūnu limfomu (*DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma*) ārstēšanai.

Polivy kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu ir indicēts pieaugušo pacientu ar recidivējošu/rezistentu difūzu lielo B šūnu limfomu (*DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma*), kuri nav piemēroti asinsrades cilmes šūnu transplantācijai, ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Polivy jālieto tikai tāda veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, kuram ir pieredze vēža pacientu diagnostikā un ārstēšanā.

Devas

Difūza lielo B šūnu limfoma

Iepriekš neārstēti pacienti

Polivy ieteicamā deva ir 1,8 mg/kg, ko ievada intravenozas infūzijas veidā ik pēc 21 dienas kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, dokсорubicīnu un prednizonu (R-CHP), kopā 6 ciklus. Polivy, rituksimabu, ciklofosfamīdu un dokсорubicīnu var ievadīt jebkādā secībā katra cikla 1. dienā pēc tam, kad ir lietots prednizons. Prednizons jālieto katra cikla 1.–5. dienā. 7. un 8. ciklā rituksimabs jāievada monoterapijas veidā.

Skatīt to ķīmijterapijas līdzekļu zāļu aprakstus (ZA), kuri kombinācijā ar Polivy jāievada pacientiem ar iepriekš neārstētu *DLBCL*.

Pacienti ar recidivējošu vai refraktāru slimību

Polivy ieteicamā deva ir 1,8 mg/kg, ko ievada intravenozas infūzijas veidā ik pēc 21 dienas kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu, kopā 6 ciklus. Polivy, bendamustīnu un rituksimabu var ievadīt jebkādā secībā katra cikla 1. dienā. Lietojot kopā ar Polivy, bendamustīna ieteicamā deva ir 90 mg/m² dienā katra cikla 1. un 2. dienā, un rituksimaba ieteicamā deva ir 375 mg/m² katra cikla 1. dienā. Tā kā klīniskā pieredze, ārstējot pacientus ar 1,8 mg/kg Polivy, kopējai devai pārsniedzot 240 mg, ir ierobežota, ieteicams nepārsniegt devu 240 mg/ciklā.

Iepriekš neārstēti pacienti ar recidivējošu vai refraktāru slimību

Ja premedikācija vēl nav veikta, pacientiem pirms Polivy lietošanas jānozīmē premedikācija ar antihistamīna un pretdrudža līdzekli.

Atliktas vai izlaistas devas

Ja plānotā Polivy deva ir izlaista, tā jāievada, cik drīz vien iespējams, un zāļu lietošanas grafiks jākorrigē, lai saglabātu 21 dienu starplaiku starp devām.

Devas pielāgošana

Ja pacientam rodas ar infūziju saistīta reakcija, jāsamazina Polivy infūzijas ātrums vai tā jāpārtrauc. Ja pacientam rodas dzīvībai bīstama reakcija, Polivy lietošana nekavējoties un pilnīgi jāpārtrauc.

Pacientiem ar iepriekš neārstētu *DLBCL*, kā arī pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru slimību ir pieejamas dažādas Polivy devas pielāgošanas iespējas.

Informāciju par devas pielāgošanu perifēras neiropātijas novēršanai (4.4. apakšpunkts) skatīt turpmāk 1. tabulā.

1. tabula. Polivy devas pielāgošana perifēras neiropātijas (PN) gadījumā

Indikācija	PN smaguma pakāpe jebkura cikla 1. dienā	Devas pielāgošana
Iepriekš neārstēta DLBCL	2. pakāpe ^a	<p>Sensora neiropātija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Samazināt Polivy devu līdz 1,4 mg/kg. • Ja 2. pakāpes neiropātija saglabājas vai nākamā cikla 1. dienā atjaunojas, samazināt Polivy devu līdz 1,0 mg/kg. • Ja jau tiek lietota 1,0 mg/kg deva, un nākamā cikla 1. dienā atjaunojas 2. pakāpes neiropātija, pārtraukt Polivy lietošanu. <p>Motora neiropātija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uz laiku pārtraukt Polivy lietošanu, līdz stāvoklis ir uzlabojies līdz < 1. pakāpei; • nākamajā ciklā atsākt Polivy lietošanu ar 1,4 mg/kg devu; • ja jau tiek lietota 1,4 mg/kg deva, un nākamā cikla 1. dienā atjaunojas 2. pakāpes neiropātija, uz laiku pārtraukt Polivy lietošanu, līdz stāvoklis ir uzlabojies līdz ≤ 1. pakāpei. Atsākt Polivy lietošanu ar 1,0 mg/kg devu; • ja jau tiek lietota 1,0 mg/kg deva, un nākamā cikla 1. dienā atjaunojas 2. pakāpes neiropātija, pārtraukt Polivy lietošanu. • Ja vienlaikus ir sensora un motora neiropātija, ievērot visstingrākos iepriekšminētos ierobežojumus.
	3. pakāpe	<p>Sensora neiropātija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uz laiku pārtraukt Polivy lietošanu, līdz stāvoklis ir uzlabojies līdz ≤ 2. pakāpei; • samazināt Polivy devu līdz 1,4 mg/kg; • ja jau tiek lietota 1,4 mg/kg Polivy deva, samazināt līdz 1,0 mg/kg. Ja jau tiek lietota 1,0 mg/kg deva, pārtraukt Polivy lietošanu. <p>Motora neiropātija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uz laiku pārtraukt Polivy lietošanu, līdz stāvoklis ir uzlabojies līdz ≤ 1. pakāpei; • nākamajā ciklā atsākt Polivy lietošanu ar 1,4 mg/kg devu; • ja jau tiek lietota 1,4 mg/kg deva, un rodas 2.–3. pakāpes neiropātija, pārtraukt Polivy lietošanu, līdz stāvoklis ir uzlabojies līdz ≤ 1. pakāpei. Atsākt Polivy lietošanu ar 1,0 mg/kg devu; • ja jau tiek lietota 1,0 mg/kg deva, un rodas 2.–3. pakāpes neiropātija, pārtraukt Polivy lietošanu. <p>Ja vienlaikus ir sensora un motora neiropātija, ievērot visstingrākos iepriekšminētos ierobežojumus.</p>
	4. pakāpe	Pārtraukt Polivy lietošanu.
R/R DLBCL	2.–3. pakāpe	<p>Uz laiku pārtraukt Polivy lietošanu, līdz stāvoklis ir uzlabojies līdz ≤ 1. pakāpei.</p> <p>Ja 14. dienā vai ātrāk stāvoklis ir uzlabojies līdz ≤ 1. pakāpei, atsākt Polivy lietošanu ar pastāvīgi samazinātu devu līdz 1,4 mg/kg.</p> <p>Ja deva iepriekš samazināta līdz 1,4 mg/kg, pārtraukt Polivy lietošanu.</p> <p>Ja 14. dienā vai līdz tai stāvoklis nav uzlabojies līdz ≤ 1. pakāpei, pārtraukt Polivy lietošanu.</p>
	4. pakāpe	Pārtraukt Polivy lietošanu.

^a R-CHP izmantošanu var turpināt.

Informāciju par devas pielāgošanu mielosupresijas (skatīt 4.4. apakšpunktu) novēršanai skatīt tālāk 2. tabulā.

2. tabula. Polivy, ķīmijterapijas un rituksimaba devas pielāgošana mielosupresijas novēršanai

Indikācija	Mielosupresijas smaguma pakāpe jebkura cikla 1. dienā	Devas pielāgošana
Iepriekš neārstēta DLBCL	3.–4. pakāpes neutropēnija	Uz laiku pārtraukt visu terapiju, līdz ANC* ir atjaunojies līdz > 1000/μl. Ja 7. dienā vai ātrāk, ANC normalizējas līdz > 1000/μl, atsākt visu terapiju bez devas samazināšanas. Ja pēc 7. dienas ANC normalizējas līdz > 1000/μl: <ul style="list-style-type: none"> • atsākt visu terapiju, apsverot ciklofosfamīda un (vai) doksorubicīna devas samazināšanu par 25–50% ; • ja ciklofosfamīda un (vai) doksorubicīna deva jau ir samazināta par 25%, apsvērt vienu vai abu šo zāļu devas samazināšanu par 50% .
	3.–4. pakāpes trombocitopēnija	Uz laiku pārtraukt visu terapiju, līdz trombocītu skaits ir atjaunojies līdz > 75 000/μl. Ja 7. dienā vai ātrāk, trombocītu skaits normalizējas līdz > 75 000/μl, atsākt visu terapiju bez devas samazināšanas. Ja pēc 7. dienas trombocītu skaits normalizējas līdz > 75 000/μl: <ul style="list-style-type: none"> • atsākt visu terapiju, apsverot ciklofosfamīda un (vai) doksorubicīna devas samazināšanu par 25–50% ; • ja ciklofosfamīda un (vai) doksorubicīna deva jau ir samazināta par 25%, apsvērt vienu vai abu šo zāļu devas samazināšanu par 50% .
R/R DLBCL	3.–4. pakāpes neutropēnija ¹	Uz laiku pārtraukt visu terapiju, līdz ANC ir > 1000/μl. Ja 7. dienā vai ātrāk, ANC normalizējas līdz > 1000/μl, atsākt visu terapiju bez papildu devas samazināšanas. Ja pēc 7. dienas ANC normalizējas līdz > 1000/μl: <ul style="list-style-type: none"> • atsākt visu terapiju, bendamustīna devu samazinot no 90 mg/m² līdz 70 mg/m² vai no 70 mg/m² līdz 50 mg/m²; • ja bendamustīna deva jau ir samazināta līdz 50 mg/m², pārtraukt visu terapiju.
	3.–4. pakāpes trombocitopēnija ¹	Uz laiku pārtraukt visu terapiju, līdz trombocītu skaits ir > 75 000/μl. Ja 7. dienā vai ātrāk, trombocītu skaits normalizējas līdz > 75 000/μl, atsākt visu terapiju bez devas samazināšanas. Ja pēc 7. dienas trombocītu skaits normalizējas līdz > 75 000/μl: <ul style="list-style-type: none"> • atsākt visu terapiju, bendamustīna devu samazinot no 90 mg/m² līdz 70 mg/m² vai no 70 mg/m² līdz 50 mg/m²; • ja bendamustīna deva jau ir samazināta līdz 50 mg/m², pilnīgi pārtraukt visu terapiju.

¹ Ja galvenais cēlonis ir limfoma, bendamustīna deva var nebūt jāsamazina.

* ANC –absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (*absolute neutrophil count*).

Informāciju par devas pielāgošanu ar infūziju saistītu reakciju (skatīt 4.4. apakšpunktu) novērsšanai skatīt tālāk 3. tabulā.

3. tabula. Polivy devas pielāgošana ar infūziju saistītu reakciju gadījumā (ISR)

Indikācija	ISR smaguma pakāpe jebkura cikla 1. dienā	Devas pielāgošana
Iepriekš neārstēta un R/R DLBCL	1.-3. pakāpes ISR	<p>Pārtraukt Polivy infūziju un nozīmēt atbalstošu terapiju.</p> <p>3. pakāpes sēkšanas, bronhu spazmu vai vispārējas nātrenes pirmās izpausmes gadījumā pilnīgi pārtraukt Polivy lietošanu.</p> <p>2. pakāpes sēkšanas vai nātrenes atkārtošanās gadījumā vai jebkādu 3. pakāpes simptomu atkārtošanās gadījumā pilnīgi pārtraukt Polivy lietošanu.</p> <p>Citos gadījumos pēc simptomu pilnīgas izzušanas, infūziju var atsākt ar 50% no ātruma, kas sasniegts pirms pārtraukšanas. Ja ar infūziju saistītu simptomu nav, infūzijas ātrumu var ik pēc 30 minūtēm palielināt par 50 mg/stundā.</p> <p>Nākamajā ciklā Polivy ievadīt 90 minūšu laikā. Ja ar infūziju saistīta reakcija nerodas, turpmākās infūzijas var ievadīt 30 minūšu laikā. Nozīmēt premedikāciju visos ciklos.</p>
	4. pakāpes ISR	<p>Nekavējoties pārtraukt Polivy infūziju.</p> <p>Sākt atbalstošu terapiju.</p> <p>Pilnīgi pārtraukt Polivy lietošanu.</p>

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā Polivy deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar kreatinīna klīrensu (CrCL; *creatinine clearance*) ≥ 30 ml/min Polivy deva nav jāpielāgo. Tā kā dati nav pietiekami, pacientiem ar CrCL < 30 ml/min ieteicamā deva nav noteikta.

Aknu darbības traucējumi

Jāizvairās no Polivy lietošanas pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmenis augstāks par $1,5 \times$ normas augšējo robežu [NAR]).

Lietojot Polivy pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmenis robežās no augstāka par NAR līdz zemākam par $1,5 \times$ NAR vai vienādam ar to, vai aspartāta transamināzes [ASAT] līmenis augstāks par NAR), sākumdeva nav jāpielāgo.

Pētītajā populācijā ar viegliem aknu darbības traucējumiem (definētiem kā ASAT vai ALAT līmenis no $>1,0$ līdz $2,5 \times$ NAR vai kopējais bilirubīna līmenis no $>1,0$ līdz $1,5 \times$ NAR), nekonjugēta MMAE iedarbība palielinājās ne vairāk par 40%, ko uzskatīja par klīniski nenozīmīgu.

Pediātriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Polivy paredzēts intravenozai lietošanai.

Polivy sākumdeva jāievada 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā. Infūzijas laikā un vismaz 90 minūtes pēc sākumdevas ievadīšanas pacienti ir jānovēro, vai nerodas ISR/paaugstinātas jutības reakcijas.

Ja iepriekšējās infūzijas panesamība ir bijusi laba, nākamo Polivy devu var ievadīt 30 minūtes ilgas infūzijas veidā, un pacienti jānovēro infūzijas laikā un vismaz 30 minūtes pēc infūzijas pabeigšanas.

Polivy aseptiski jā sagatavo un jāatšķaida veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Tas jāievada intravenozas infūzijas veidā caur īpaši šim nolūkam paredzētu infūziju sistēmu, kas aprīkota ar sterilu, apirogēnu, olbaltumvielas maz saistošu iebūvētu vai pievienotu filtru (poru izmērs 0,2 vai 0,22 mikrometri) un katetru. Polivy nedrīkst ievadīt straujā intravenozā injekcijā vai bolusa veidā.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Polivy satur citotoksisku sastāvdaļu, kas ir kovalenti piesaistīta monoklonālai antivielai. Jāievēro atbilstoša procedūra par pareizu rīkošanos ar zālēm un to iznīcināšanu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Aktīva smaga infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Mielosupresija

Ar Polivy ārstētiem pacientiem jau terapijas pirmajā ciklā ziņots par nopietnu un smagu neitropēniju un febrilu neitropēniju. Klīniskās izstrādes laikā bija nepieciešama un ir jāapsver profilaktiska granulocītu koloniju stimulējošā faktora (G-KSF) lietošana. Lietojot Polivy, var rasties arī 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija vai anēmija. Pirms katras Polivy devas ievadīšanas jānosaka pilna asins aina. Biežāka laboratoriskā kontrole un/vai Polivy ievadīšanas atlikšana vai izbeigšana jāapsver pacientiem ar 3. vai 4. pakāpes neitropēniju un/vai trombocitopēniju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Perifēra neiropātija (PN)

Ar Polivy ārstētiem pacientiem jau terapijas pirmajā ciklā ziņots par PN, un risks paaugstinās līdz ar turpmāko devu lietošanu. Pacientiem, kuriem jau ir PN, tā var pastiprināties. Ārstēšanas laikā ar Polivy ziņotā PN visbiežāk ir sensora PN. Taču ir ziņots arī par motoru un sensorimotoru PN. Pacienti ir jānovēro, vai nerodas tādi PN simptomi kā hipoestēzija, hiperestēzija, parestēzija, dizestēzija, neiropātiskas sāpes, dedzināšanas sajūta, muskuļu vājums vai gaitas traucējumi. Pacientiem, kuriem ir pirmreizēja PN vai PN pastiprināšanās, var būt jāatliek Polivy ievadīšana, jāsamazina deva vai pilnīgi jāpārtrauc tā lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Infekcijas

Ar Polivy ārstētiem pacientiem ziņots par nopietnām, dzīvībai bīstamām vai letālām infekcijām, tai skaitā oportūnistiskām infekcijām, piemēram, pneimoniju (tai skaitā *Pneumocystis jirovecii* un citu sēnīšu izraisītu pneimoniju), bakterēmiju, sepsi, herpes infekciju un citomegalovīrusa infekciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ziņots par latentu infekciju reaktivāciju. Ārstēšanas laikā pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas bakteriālu, sēnīšu vai vīrusu infekciju pazīmes, un ja rodas pazīmes un simptomi, jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības. Visā ārstēšanas ar Polivy laikā ir jāapsver profilakse ar pretinfekcijas līdzekļiem. Polivy nedrīkst ievadīt, ja ir aktīva, smaga infekcija. Polivy un jebkāda vienlaicīga ķīmijterapija pilnīgi jāpārtrauc pacientiem, kuriem rodas nopietnas infekcijas.

Cilvēka imūndeficīta vīruss (HIV)

Polivy nav vērtēts pacientiem ar HIV. Informāciju par CYP3A inhibitoru vienlaicīgu lietošanu skatīt 4.5. apakšpunktā.

Imunizācija

Vienlaicīgi ar šīm zālēm nedrīkst ievadīt dzīvas vai dzīvas novājinātas vakcīnas. Pētījumi pacientiem, kuriem nesēn ievadītas dzīvas vakcīnas, nav veikti.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Ārstēšanas ar Polivy laikā ziņots par PML (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas vai nepastiprinās neiroloģiskas, kognitīvas vai uzvedības izmaiņas, kas liecina par PML. Ja rodas aizdomas par PML, Polivy lietošana un jebkāda vienlaicīga ķīmijterapija ir jāpārtrauc, bet ja diagnoze tiek apstiprināta – pilnīgi jāizbeidz.

Audzēja sabrukšanas sindroms (*tumour lysis syndrome, TLS*)

Pacientiem ar lielu audzēja slogu un strauji proliferējošu audzēju var būt paaugstināts TLS risks. Pirms ārstēšanas ar Polivy jāveic atbilstoši pasākumi/profilakse saskaņā ar vietējām vadlīnijām. Ārstēšanas laikā ar Polivy pacienti ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas TLS.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Polivy var izraisīt ISR, ieskaitot smagus gadījumus. Vēlmas ISR novērotas pat 24 stundas pēc Polivy ievadīšanas. Pirms Polivy ievadīšanas jāievada antihistamīna un pretvīrusa līdzekļi, un pacienti ir rūpīgi jānovēro visu infūzijas laiku. Ja rodas ISR, infūzija jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Toksiska ietekme uz embriju/augli

Ņemot vērā darbības mehānismu un neklīniskajos pētījumos iegūtos datus, Polivy var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniecei (skatīt 5.3. apakšpunktu). Grūtniecēm jāsniedz informācija par augļa pakļaušanu riskam.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāiesaka lietot efektīvu kontracepciju ārstēšanas laikā ar Polivy un vismaz 9 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pacientiem vīriešiem, kuru partneres ir sievietes ar reproduktīvo potenciālu, jāiesaka lietot efektīvu kontracepciju ārstēšanas laikā ar Polivy un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos polatuzumaba vedotīns toksiski iedarbojās uz sēkliniekiem, un tas var negatīvi ietekmēt vīriešu reproduktīvo funkciju un fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ vīriešiem,

kuri tiek ārstēti ar Polivy, ieteicams pirms ārstēšanas sagatavot spermas paraugus un uzglabāt tos (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

227 (52,2%) no 435 pacientiem ar iepriekš neārstētu *DLBCL*, kuri tika ārstēti ar Polivy un R-CHP kombināciju pētījumā GO39942, bija ≥ 65 gadus veci. Pacienti ≥ 65 gadu vecumā nopietnu blakusparādību sastopamība bija 39,2%, un < 65 gadus veciem pacientiem tā bija 28,4%. Līdzīga nopietnu blakusparādību sastopamība bija arī gados vecākiem R-CHOP grupas pacientiem.

103 (68%) no 151 pacienta ar iepriekš ārstētu *DLBCL*, kuri tika ārstēti ar Polivy kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu (BR) pētījumā GO29365, bija ≥ 65 gadus veci. Pacienti, kuri bija ≥ 65 gadus veci, nopietnu nevēlamu blakusparādību (55%) sastopamība bija līdzīga kā pacientiem < 65 gadu vecumā (56%). Polivy klīniskajos pētījumos nebija pietiekami daudz ≥ 65 gadus vecu pacientu, lai noteiktu, vai viņi reaģē savādāk nekā gados jaunāki pacienti.

Toksiska ietekme uz aknām

Ar Polivy ārstētiem pacientiem bija nopietni toksiskas ietekmes uz aknām gadījumi, kas atbilda hepatocelulāram bojājumam, tai skaitā transamināžu un/vai bilirubīna līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Risku var paaugstināt esoša aknu slimība, paaugstināts aknu enzīmu līmenis terapijas sākumā un vienlaicīgi lietotās zāles. Jākontrolē aknu enzīmu un bilirubīna līmenis (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Īpaši šim nolūkam paredzēti zāļu mijiedarbības pētījumi ar polatuzumaba vedotīnu cilvēkiem nav veikti.

Zāļu mijiedarbība ar vienlaicīgi lietotām zālēm, kas ir CYP3A4 inhibitori, substrāti vai induktori, un vienlaicīgi lietotām zālēm, kas ir P-gp inhibitori

Pamatojoties uz fizioloģiski pamatota farmakokinētikas (*PBPK; physiological-based pharmacokinetic*) modeļa simulācijām par MMAE, kas atbrīvojas no polatuzumaba vedotīna, spēcīgi CYP3A4 un P-gp inhibitori (piemēram, ketokonazols) nekonjugētā MMAE laukumu zem koncentrācijas un laika līknes (AUC) var palielināt par 48%. Vienlaicīgas ārstēšanas ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru gadījumā jāievēro piesardzība. Pacienti, kuri vienlaicīgi saņem spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (piemēram, boceprevīru, klaritromicīnu, kobicistatu, indinavīru, itrakonazolu, nefazodonu, nelfinavīru, posakonazolu, ritonavīru, sahinavīru, telaprevīru, telitromicīnu, vorikonazolu), jānovēro rūpīgāk, lai konstatētu toksicitātes pazīmes.

Nav gaidāms, ka nekonjugētais MMAE izmainīs vienlaicīgi lietoto CYP3A4 substrātu (piemēram, midazolāma) AUC.

Spēcīgi CYP3A4 induktori (piemēram, rifampicīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, divšķautņu asinszāle [*Hypericum perforatum*]) var samazināt nekonjugētā MMAE iedarbību.

Kombinācijā ar polatuzumaba vedotīnu lietota rituksimaba, bendamustīna, ciklofosfamīda un doksorubicīna mijiedarbība

Lietošana vienlaicīgi ar polatuzumaba vedotīnu neietekmē rituksimaba, bendamustīna, ciklofosfamīda un doksorubicīna farmakokinētiku (FK). Pamatojoties uz populācijas FK analīzes datiem, lietojot vienlaicīgi ar rituksimabu, ar antivielām konjugētā MMAE (acMMAE) plazmas AUC palielinās par

24% un nekonjugētā MMAE plazmas AUC samazinās par 37%. Pēc Polivy un R-CHP kombinācijas lietošanas acMMAE un nekonjugētā MMAE AUC plazmā bija līdzīgs tam, kas novērots citos Polivy pētījumos. Deva nav jāpielāgo. Bendamustīns neietekmē acMMAE un nekonjugētā MMAE plazmas AUC.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietes

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāiesaka lietot efektīvu kontracepciju ārstēšanas laikā ar polatuzumaba vedotīnu un vismaz 9 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas.

Vīrieši

Pacienti vīriešiem, kuru partneres ir sievietes ar reproduktīvo potenciālu, jāiesaka lietot efektīvu kontracepciju ārstēšanas laikā ar polatuzumaba vedotīnu un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas.

Grūtniecība

Datu par Polivy lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērota reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz darbības mehānismu un neklīnisko pētījumu rezultātiem, polatuzumaba vedotīns, ja to lieto grūtniece, var būt kaitīgs auglim. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms ārstēšanas jāpārbauda, vai nav iestājusies grūtniecība. Polivy nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus, izņemot gadījumus, kad iespējama ieguvums mātei atsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai polatuzumaba vedotīns vai tā metabolīti izdalās cilvēka krūts pienā. Risku bērniem, kuri tiek baroti ar krūti, nevar izslēgt. Sievietēm ārstēšanas laikā ar Polivy un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos polatuzumaba vedotīns radīja toksisku ietekmi uz sēkliniekiem un var nelabvēlīgi ietekmēt vīriešu reproduktīvo funkciju un fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ ar šīm zālēm ārstētajiem vīriešiem ieteicams pirms ārstēšanas sagatavot spermas paraugus un uzglabāt tos. Ar Polivy ārstētajiem vīriešiem nav ieteicams radīt bērnu ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc pēdējās devas lietošanas.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Polivy nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšanas laikā ar Polivy var rasties ISR, PN, nogurums un reibonis (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pētījumā GO39942 (*POLARIX*) ir vērtēts Polivy drošums 435 pacientiem. 4.8. apakšpunktā aprakstītās NBP ir konstatētas:

- ārstēšanas un novērošanas laikā iepriekš neārstētiem, pivotālajā klīniskajā pētījumā GO39942 (*POLARIX*) iekļautajiem, *DLBCL* pacientiem, kuri saņēma Polivy un R-CHP kombināciju (n = 435) vai R-CHOP (n = 438). Polivy un R-CHP grupā 91,7% pacientu saņēma sešus Polivy ciklus, bet R-CHOP grupā 88,5% pacientu saņēma sešus vinkristīna ciklus.

Iepriekš neārstētajiem ar Polivy un R-CHP kombināciju ārstētajiem *DLBCL* pacientiem:

- visbiežāk ($\geq 30\%$) ziņotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības (NBP) Polivy un R-CHP kombināciju saņēmēšajiem, iepriekš neārstētajiem *DLBCL* pacientiem bija perifēra neiropātija (52,9%), slikta dūša (41,6%), neitropēnija (38,4%) un caureja (30,8%);
- par nopietnām nevēlamām blakusparādībām ziņots 24,1% ar Polivy un R-CHP kombināciju ārstētiem pacientiem;
- visbiežāk ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots $\geq 5\%$ pacientu bija febrila neitropēnija (10,6%) un pneimonija (5,3%);
- NBP, kuras dēļ ārstēšanu pārtrauca $> 1\%$ ar Polivy un R-CHP kombināciju ārstēto pacientu bija pneimonija (1,1%).

Pētījumā GO29365 ir vērtēts Polivy drošums 151 pacientam. 4.8. apakšpunktā aprakstītās NBP ir konstatētas:

- ārstēšanas un novērošanas laikā iepriekš ārstētiem, pivotālajā klīniskajā pētījumā GO29365 iekļautajiem, *DLBCL* pacientiem ($n=151$). Tajā skaitā ir ievadfāzē iesaistītie pacienti ($n=6$), randomizētie pacienti ($n=39$) un paplašinātās grupas pacienti ($n=106$), kuri saņēma Polivy kombinācijā ar BR salīdzinājumā ar randomizētiem pacientiem ($n=39$), kuri saņēma tikai BR. Terapijas grupās pacientiem saņemto terapijas ciklu skaita mediāna bija 5, toties salīdzināmas terapijas grupā randomizētiem pacientiem saņemto terapijas ciklu skaita mediāna bija 3.

Iepriekš ārstētajiem *DLBCL* pacientiem, kuri tika ārstēti ar Polivy un BR kombināciju:

- visbiežāk ($\geq 30\%$) ziņotās NBP (visu pakāpju) Polivy un BR kombināciju saņēmēšajiem, iepriekš ārstētajiem *DLBCL* pacientiem bija neitropēnija (45,7%), caureja (35,8%), slikta dūša (33,1%), trombocitopēnija (32,5%), anēmija (31,8%) un perifēra neiropātija (30,5%);
- par nopietnām nevēlamām blakusparādībām ziņots 41,7% ar Polivy kombinācijā ar BR ārstētiem pacientiem;

visbiežāk ziņotās nopietnās zāļu blakusparādības, par kurām ziņots $>5\%$ pacientu bija febrila neitropēnija (10,6%), sepse (9,9%), pneimonija (8,6%), un paaugstināta ķermeņa temperatūra (7,9%);

- NBP, kuras dēļ ārstēšanu pārtrauca $>5\%$ ar Polivy un BR kombināciju ārstēto pacientu, bija trombocitopēnija (7,9%).

Klīniskajos pētījumos novēroto NBP saraksts tabulas veidā

586 ar Polivy ārstētiem pacientiem novērotās blakusparādības ir norādītas 4. tabulā. NBP turpmāk ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) un biežuma kategorijām. Atbilstošā biežuma kategorija katrai zāļu nevēlamai blakusparādībai ir noteikta, pamatojoties uz šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

4. tabula. Klīniskajos pētījumos ar Polivy ārstētajiem pacientiem novēroto NBP saraksts tabulas veidā

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	pneimonija ^a , augšējo elpceļu infekcija
Bieži	sepsē ^a , herpes vīrusa infekcija ^a , citomegalovīrusa infekcija, urīnceļu infekcija ^c
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	febrila neitropēnija, neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija, leukopēnija
Bieži	limfopēnija, pancitopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	hipokaliēmija, samazināta ēstgriba
Bieži	hipokalcēmija, hipoalbuminēmija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	perifēra neiropātija
Bieži	reibonis
Acu bojājumi	
Retāk	redzes miglošanās ^b
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	klepus
Bieži	pneimonīts, dispnoja ^c
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	caureja, slikta dūša, aizcietējums, vemšana, mukozīts ^c , sāpes vēderā
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	alopēcija ^c
Bieži	nieze, ādas infekcijas ^c , izsitumi ^c , ādas sausums ^c
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	artralģija, muskuļu sāpes ^c
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	paaugstināta ķermeņa temperatūra, nogurums, astēnija
Bieži	perifēra tūska ^c , drebuļi
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	samazināta ķermeņa masa
Bieži	paaugstināts transamināžu līmenis, paaugstināts lipāzes līmenis ^b , hipofosfatēmija
Traumas, saindēšanās un ar procedūrām saistītās komplikācijas	
Ļoti bieži	ar infūziju saistīta reakcija

^a Ar letālu iznākumu saistītās NBP.

^b Tikai recidivējošas vai refraktāras *DLBCL* gadījumos novērotas NBP.

^c Tikai iepriekš neārstētas *DLBCL* gadījumos novērotas NBP.

Sarakstā norādītās NBP, izņemot tās, kas minētas zemsvītras piezīmēs, ir novērotas gan iepriekš neārstētas, gan recidivējošas vai refraktāras *DLBCL* ārstēšanas laikā.

Retas un ļoti retas NBP: nav.

Atsevišķu zāļu nevēlamo blakusparādību apraksts

Mielosupresija

Ar placebo kontrolētā pētījumā GO39942 (*POLARIX*) Polivy un R-CHP grupā neitropēnijas dēļ tika pārtraukta 0,5% pacientu ārstēšana. R-CHOP grupā neitropēnijas dēļ netika pārtraukta neviena pacienta ārstēšana. Trombocitopēnijas gadījumu dēļ Polivy un R-CHP kombinācijas grupā pētāmo zāļu lietošana tika pārtraukta 0,2% pacientu, bet R-CHOP grupā tās dēļ netika pārtraukta neviena pacienta ārstēšana. Anēmijas dēļ neviena pacienta ārstēšana netika pārtraukta ne R-CHP, ne R-CHOP grupā.

Atklātā pētījumā GO29365 Polivy lietošanu neitropēnijas dēļ pārtrauca 4% pacientu Polivy un BR grupās, salīdzinot ar 2,6% pacientu BR grupā, kuri pārtrauca terapiju neitropēnijas dēļ. Trombocitopēnijas dēļ ārstēšanu pārtrauca 7,9% pacientu Polivy un BR grupās un 5,1% pacientu BR grupā. Anēmijas dēļ ārstēšanu nepārtrauca neviens pacients ne Polivy un BR grupās, ne BR grupā. Polivy un BR grupās par 3. pakāpes vai smagāku neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju ziņots attiecīgi 40,4%, 25,8% un 12,6% pacientu.

Perifēra neiropātija (PN)

Ar placebo kontrolētā pētījumā GO39942 (*POLARIX*) par 1., 2. un 3. pakāpes perifēro neiropātiju (PN) ziņots attiecīgi 39,1%, 12,2% un 1,6% Polivy un R-CHP grupas pacientu. R-CHOP grupā par 1., 2. un 3. pakāpes PN gadījumiem ziņots attiecīgi 37,2%, 15,5% un 1,1% pacientu. Par 4.–5. pakāpes PN gadījumiem nav ziņots ne Polivy un R-CHP kombinācijas, ne Polivy un R-CHOP kombinācijas grupā. Polivy un R-CHP kombinācijas grupā PN dēļ pētāmo zāļu lietošana tika pārtraukta 0,7% pacientu salīdzinājumā ar 2,3% pacientu R-CHOP grupā. PN dēļ pētāmo zāļu deva tika samazināta 4,6% pacientu Polivy un R-CHP grupā salīdzinājumā ar 8,2% pacientu R-CHOP grupā. Polivy un R-CHP kombinācijas grupā laika mediāna līdz pirmajam PN gadījumam bija 2,27 mēneši salīdzinājumā ar 1,87 mēnešiem R-CHOP grupā. Līdz klīnisko datu vākšanas beigām PN bija izzudusi 57,8% pacientu Polivy un R-CHP grupā salīdzinājumā ar 66,9% R-CHOP grupas pacientu. Laika mediāna līdz perifērās neiropātijas izzušanai bija 4,04 mēneši Polivy un R-CHP grupā salīdzinājumā ar 4,6 mēnešiem R-CHOP grupā.

Atklātā pētījumā GO29365 Polivy un BR grupās par 1. un 2. pakāpes PN ziņots attiecīgi 15,9% un 12,6% pacientu. BR grupā par 1. un 2. pakāpes PN gadījumiem ziņots attiecīgi 2,6% un 5,1% pacientu. Polivy un BR grupās ziņots par vienu 3. pakāpes PN gadījumu un BR grupā neviens pacients neziņoja par PN gadījumiem. Par 4.–5. pakāpes PN gadījumiem netika ziņots ne Polivy un BR grupās, ne BR grupā. PN dēļ 2,6% pacientu ārstēšanu ar Polivy pilnīgi izbeidza un 2,0% samazināja Polivy devu. Nevienam pacientam BR grupā nepārtrauca terapiju un nesamazināja devu PN dēļ. Polivy un BR grupās laika mediāna līdz pirmajam PN gadījumam bija 1,6 mēneši, un 39,1% pacientu, kuriem radās PN, ziņoja par tās izzušanu.

Infekcijas

Ar placebo kontrolētajā pētījumā GO39942 (*POLARIX*) par infekcijām, tai skaitā pneimoniju un citām infekcijām, ziņots 49,7% Polivy un R-CHP kombinācijas grupas pacientu un 42,7% Polivy un R-CHOP grupas pacientu. 3.–4. pakāpes infekcijas bija 14,0% Polivy un R-CHP kombinācijas grupas pacientu un 11,2% R-CHOP grupas pacientu. Ziņots, ka Polivy un R-CHP kombinācijas grupā nopietnas infekcijas ir bijušas 14,0% pacientu, un letālas infekcijas ir bijušas 1,1% pacientu. R-CHOP grupā par nopietnām infekcijām ziņots 10,3% pacientu, un par letālām infekcijām 1,4% pacientu. Polivy un R-CHP kombinācijas grupā infekciju dēļ ārstēšana tika pārtraukta septiņiem pacientiem (1,6%) salīdzinājumā ar 10 pacientiem (2,3%) R-CHOP grupā.

Atklātā pētījumā GO29365 par infekcijām, tai skaitā pneimoniju un cita veida infekcijām ziņots 48,3% pacientu Polivy un BR grupās un 51,3% pacientu BR grupā. Polivy un BR grupās par nopietnām infekcijām ziņots 27,2% pacientu un par letālām infekcijām - 6,6% pacientu. BR grupā par nopietnām infekcijām ziņots 30,8% pacientu un par letālām infekcijām - 10,3% pacientu. Ārstēšanu infekcijas dēļ pilnīgi izbeidza četriem pacientiem (2,6%) Polivy un BR grupās, salīdzinot ar 2 pacientiem (5,1%) BR grupā.

Progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML)

Ar placebo kontrolētajā pētījumā GO39942 (*POLARIX*) par PML gadījumiem nav ziņots.

Atklātā pētījumā GO29365 viens PML gadījums ar letālu iznākumu radās vienam ar Polivy, bendamustīnu un obinutuzumabu ārstētam pacientam. Pacients iepriekš bija saņēmis trīs izvēles terapijas, kas ietvēra anti-CD20 antivielas.

Toksiska ietekme uz aknām

Ar placebo kontrolētajā pētījumā GO39942 (*POLARIX*) par toksisku ietekmi uz aknām ziņots 10,6% Polivy un R-CHP grupas pacientu un 7,3% R-CHOP grupas pacientu. Polivy un R-CHP kombinācijas grupā visbiežāk tika novēroti 1.-2. pakāpes gadījumi (8,7%), un par 3. pakāpes gadījumiem ziņots 1,8% pacientu. 4. vai 5. pakāpes gadījumi nav novēroti. Vienam pacientam (0,2%) ziņots par nopietnu toksisku ietekmi uz aknām, kas bija pārejoša.

Citā pētījumā ziņots par diviem nopietnas toksiskas ietekmes uz aknām (hepatocelulāra bojājuma un aknu steatozes) gadījumiem, un tie bija atgriezeniski.

Toksiska ietekme uz kuņģa-zarnu traktu

Ar placebo kontrolētajā pētījumā GO39942 (*POLARIX*) par toksisku ietekmi uz kuņģa-zarnu traktu ziņots 76,1% Polivy un R-CHP grupas pacientu salīdzinājumā ar 71,9% R-CHOP grupas pacientu. Visbiežāk tika novēroti 1.-2. pakāpes gadījumi, un par ≥ 3 . pakāpes gadījumiem ziņots 9,7% pacientu Polivy un R-CHP kombinācijas grupā salīdzinājumā ar 8,2% pacientiem R-CHOP grupā. Toksiska ietekme uz kuņģa-zarnu traktu visbiežāk izpaudās kā slikta dūša un caureja.

Atklātā pētījumā GO29365 par toksisku ietekmi uz kuņģa-zarnu traktu ziņots 72,8% pacientu Polivy un BR grupās, salīdzinot ar 66,7% pacientu BR grupā. Lielākā daļa notikumu atbilda 1.-2. pakāpei, bet par 3.-4. pakāpes notikumiem ziņots 16,5% pacientu Polivy un BR grupās, salīdzinot ar 12,9% pacientu BR grupā. Visbiežākie notikumi, kas saistīti ar kuņģa-zarnu trakta toksicitāti, bija caureja un slikta dūša.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredzes par pārdozēšanu cilvēkiem veiktajos klīniskajos pētījumos nav. Lielākā līdz šim pārbaudītā deva ir 2,4 mg/kg, ko ievadīja intravenozas infūzijas veidā; tā bija saistīta ar biežāk sastopamiem un smagākiem perifērās neiropātijas gadījumiem. Pacientiem zāļu pārdozēšanas gadījumā nekavējoties jāpārtrauc infūzija un viņi rūpīgi jānovēro.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi; citi pretaudzēju līdzekļi; monoklonālas antivielas.
ATĶ kods: L01FX14.

Darbības mehānisms

Polatuzumaba vedotīns ir pret CD79b-vērsts antivielu un zāļu konjugāts, kas B šūnām piegādā spēcīgu mitozī nomācošu līdzekli (monometilauristatīnu E jeb MMAE), kā rezultātā tiek nonāvētas ļaundabīgās B šūnas. Polatuzumaba vedotīna molekula satur MMAE, kas ar sašķelamu saiti kovalenti

piesaistīts humanizētai imūnglobulīna G1 grupas monoklonālai antivielai. Monoklonālā antiViela ar lielu afinitāti un selektivitāti piesaistās CD79b, B šūnu receptora šūnu virsmas komponentam. CD79b ekspresija notiek tikai uz normālām B šūnu līnijas šūnām (izņemot plazmas šūnas) un ļaundabīgām B šūnām; tā ekspresija konstatējama >95% difūzas lielo B šūnu limfomas gadījumā. Pēc piesaistīšanās CD79b notiek strauja polatuzumaba vedotīna internalizācija, un lizosomālās proteāzes sašķeļ saiti, lai MMAE varētu nokļūt šūnā. MMAE piesaistās pie mikrokanāliņiem un nonāvē dalīšanās fāzē esošas šūnas, nomācot šūnu dalīšanos un inducējot apoptozi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

Pamatojoties uz divos atklātos pētījumos iegūtajiem EKG datiem pacientiem, kuriem ir iepriekš ar ieteicamo devu ārstēti ļaundabīgi B šūnu audzēji, polatuzumaba vedotīns nepagarināja vidējo QTc intervālu klīniski nozīmīgā apmērā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Iepriekš neārstēta DLBCL

Polivy efektivitāte 879 pacientiem ar iepriekš neārstētu DLBCL ir vērtēta starptautiskā, daudzcentru randomizētā dubultmaskētā ar placebo kontrolētā pētījumā (POLARIX, GO39942).

Piemērotie pacienti bija 18–80 gadus veci, viņu novērtējums pēc IPI bija 2–5, un viņu vispārējais stāvokļa novērtējums pēc ECOG bija 0–2. Histoloģisko izmeklējumu rezultāti liecināja par DLBCL (citādi neprecizētu; *not otherwise specified - NOS*), aktivizētu B šūnu (ABC), dīgļu centra B šūnu (GCB), HGBL (NOS, divu translokāciju un triju translokāciju) un citiem lielo B šūnu limfomas apakštipiem (EBV pozitīviem, ar T šūnām bagātiem/histocītiem bagātiem apakštipiem). Pacientiem nebija diagnosticēta CNS limfoma vai perifera > 1. pakāpes neiropātija.

Pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti Polivy un R-CHP vai R-CHOP kombinācijas saņemšanai sešu 21 dienas ciklu veidā, pēc kuriem abām grupām bija papildus jāsaņem divi rituksimaba monoterapijas cikli. Pacienti tika stratificēti, ņemot vērā novērtējumu pēc IPI (2 pret 3–5), masīvu bojājumu slimības esamību vai neesamību (bojājumu lielums $\geq 7,5$ cm) un ģeogrāfisko reģionu.

1,8 mg/kg Polivy devas tika intravenozi ievadītas 1.–6. cikla 1. dienā. R-CHP vai R-CHOP shēma tika ievadīta, sākot no 1.–6. cikla 1. dienas, un pēc tam 7.–8. cikla 1. dienā monoterapijas veidā tika ievadīts rituksimabs. Katrā terapijas grupā zāles tika lietotas tālāk aprakstītajā veidā.

- Polivy un R-CHP grupā: Polivy 1,8 mg/kg, rituksimabs 375 mg/m², ciklofosfamīds 750 mg/m², doksorubicīns 50 mg/m², un katra cikla 1.–5. dienā perorāli pa 100 mg prednizona dienā.
- R-CHOP grupā: rituksimabs 375 mg/m², ciklofosfamīds 750 mg/m², doksorubicīns 50 mg/m², vinkristīns 1,4 mg/m², un katra cikla 1.–5. dienā perorāli pa 100 mg prednizona dienā.

Abas terapijas grupas pēc pacientu sākotnējiem demogrāfiskajiem rādītājiem un slimības raksturojuma kopumā bija līdzīgas. Vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons no 19–80 gadiem), 53,6% pacientu bija baltādaini, un 53,8% pacientu bija vīrieši, 43,8% pacientu bija masīvu bojājumu slimība, 38,0% pacientu novērtējums pēc IPI bija 2, 62,0% pacientu novērtējums pēc IPI bija 3–5, un 88,7% pacientu slimība bija 3. vai 4. stadijā.

Par 211 pacientiem nebija saņemti ziņojumi par izcelsmes šūnām (*cell of origin, COO*). Populācijā, kurā bija novērtējamas COO (n = 668), saskaņā ar gēnu ekspresijas profilēšanas rezultātiem 33,1% pacientu bija ABC līdzīga DLBCL, un 52,7% pacientu bija GCB līdzīga DLBCL.

Pētījumā primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas saskaņā ar pētnieka vērtējumu. Novērošanas ilguma mediāna bija 28,2 mēneši. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 5. tabulā un 1. attēlā.

5. tabula. Efektivitātes kopsavilkums pacientiem ar iepriekš neārstētu DLBCL pētījumā GO39942 (POLARIX)

	Polivy + R-CHP n = 440	R-CHOP n = 439
Primārais mērķa kritērijs		
Dzīvildze bez slimības progresēšanas ^{1, *}		
Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%)	107 (24,3%)	134 (30,5%)
RA (95% TI)	0,73 (0,57; 0,95)	
p-vērtība ^{3, **}	0,0177	
Aprēķinātā 2 gadu PFS (%)	76,7	70,2
(95% TI)	(72,65; 80,76)	(65,80; 74,61)
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji		
Dzīvildze bez notikumiem (EFS _{eff}) ¹		
Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%)	112 (25,5%)	138 (31,4%)
RA (95% TI)	0,75 (0,58; 0,96)	
p-vērtība ^{3, **}	0,0244	
Objektīvas atbildes reakcijas sastopamība (ORR) ārstēšanas beigās ²		
Pacienti ar atbildes reakciju (%) (CR, PR)	376 (85,5%)	368 (83,8%)
Atbildes reakcijas rādītāja atšķirība (%) (95% TI)	1,63 (-3,32; 6,57)	
Pilnīgas atbildes reakcijas (CR) rādītājs (%) ^{2, *}		
Pacienti ar atbildes reakciju (%)	343 (78,0%)	325 (74,0%)
Atbildes reakcijas rādītāja atšķirība (%) (95% TI)	3,92 (-1,89; 9,70)	
Daļēja atbildes reakcija (%) (PR)	33 (7,5%)	43 (9,8%)
95% TI <i>Clopper-Pearson</i>	(5,22; 10,37)	(7,18; 12,97)

INV – pētnieks; BICR – maskēta neatkarīga centrāla vērtēšana; TI – ticamības intervāls; RA – riska attiecība; PFS – dzīvildze bez slimības progresēšanas; EFS_{eff} – efektivitāte saistībā ar dzīvildzi bez notikumiem: tiek izmantota, lai atspoguļotu EFS gadījumus efektivitātes dēļ, un tā ir definēta, kā laiks no randomizēšanas līdz datumam, kad pirmoreiz ir bijis kaut kas no tālākminētā: slimības progresēšana vai recidīvs, jebkura iemesla izraisīta nāve vai cits pētnieka noteikts ar primāro efektivitāti saistīts iemesls, izņemot slimības progresēšanu vai recidīvu, kura dēļ jāuzsāk jebkuru protokolā neminētu pretlimfomas līdzekļu (NALT) lietošana, ja pēc ārstēšanas pabeigšanas ir paņemts biopsijas paraugs, kas neatkarīgi no tā, vai ir vai nav tikusi uzsākta NALT lietošana, bijis pozitīvs attiecībā uz atlikušo slimību; Kokrens-Mantels-Henšels.

1) INV novērtējums.

2) BICR novērtējums.

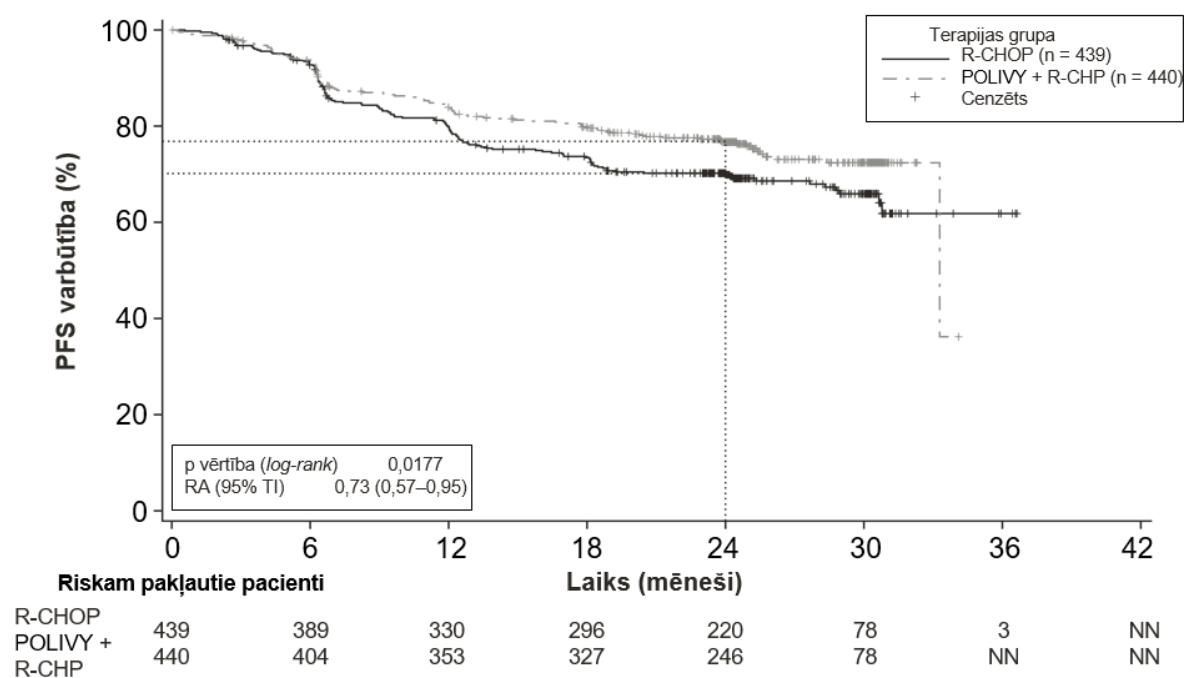
3) Stratificēts *Log-rank* testarezultāts.

* Saskaņā ar Lugāno 2014. gadā pieņemtajiem atbildes reakcijas kritērijiem.

** Stratificējot pēc IPI vērtējuma punktu skaita, iespējamās masīvas slimības klātbūtnes un ģeogrāfiskā reģiona.

Starpanalīzes laikā galvenais sekundārais mērķa kritērijs OS bija novērtēts nepilnīgi un nebija statistiski atšķirīgs (stratificētā riska attiecība bija 0,94; 95% TI 0,65–1,37, p = 0,7524).

1. attēls. Kaplana-Meijera līkne, kas raksturo INV novērtēto dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS) pētījumā GO39942 (POLARIX)



Recidivējoša vai refraktāra DLBCL

Polivy efektivitāti vērtēja starptautiskā daudzcentru atklātā pētījumā (GO29365), kurā bija randomizēta 80 iepriekš ārstētu DLBCL pacientu grupa. Pacientus randomizēja attiecībā 1:1 ārstēšanai ar Polivy un BR vai tikai BR sešus 21 dienu ilgus ciklus. Pacientus stratificēja pēc atbildes reakcijas ilguma uz pēdējo iepriekšējo terapiju - ≤ 12 mēneši vai > 12 mēneši.

Piemērotajiem pacientiem netika plānota autologa asinsrades cilmes šūnu transplantācija (HSCT; *hematopoietic stem cell transplant*) un bija recidivējoša vai refraktāra slimība pēc vismaz vienas sistēmiskas ķīmijterapijas shēmas lietošanas. No pētījuma izslēdza pacientus, kuriem iepriekš bija veikta allogēna HSCT, kuriem bija centrālās nervu sistēmas limfoma, transformēta lēni noritosa limfoma, 3.b pakāpes FL, nozīmīga kardiovaskulāra vai plaušu slimība, aktīvas infekcijas, ASAT vai alanīna transamināze (ALAT) > 2,5 x NAR vai kopējais bilirubīns ≥ 1,5 x NAR, kreatinīns > 1,5 x NAR (vai CrCL < 40 ml/min), izņemot gadījumus, kad tas saistīts ar limfomu.

Polivy ievadīja intravenozi pa 1,8 mg/kg 1. cikla 2. dienā un 2.- 6. cikla 1. dienā. Bendamustīnu ievadīja intravenozi pa 90 mg/m² 1. cikla 2. un 3. dienā un 2.- 6. cikla 1. un 2. dienā. Rituksimabu ievadīja pa 375 mg/m² 1.- 6. cikla 1. dienā.

No 80 pacientiem, kuri tika randomizēti Polivy un BR (n=40) vai tikai BR (n=40) lietošanai, lielākā daļa bija baltās rases pārstāvji (71%) un vīrieši (66%). Vecuma mediāna bija 69 gadi (diapazons: no 30 līdz 86 gadiem). Sešdesmit četri no 80 pacientiem (80%) ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums (PS; *performance score*) bija 0-1 un 14 pacientiem no 80 (18%) ECOG PS bija 2. Lielākajai daļai pacientu (98%) bija citādi neprecizēta (NOS; *not otherwise specified*) DLBCL. Kopumā 48% pacientu bija aktivizētu B šūnu (ABC; *activated B-cell*) DLBCL un 40% bija dīgļšūnu centra B šūnām līdzīga (GCB; *germinal center B-cell like*) DLBCL. Galvenie iemesli, kuru dēļ pacientiem netika plānota HSCT, bija vecums (40%), nepietiekama atbildes reakcija uz glābējterapiju (26%) un iepriekš neveiksmīga transplantācija (20%). Iepriekš lietoto terapiju skaita mediāna bija 2 (diapazons: 1-7), 29% (n = 23) pacientu iepriekš bija saņēmuši vienu terapiju, 25% (n = 20) pacientu iepriekš bija saņēmuši divus terapijas līdzekļus un 46% (n = 37) pacientu iepriekš bija saņēmuši 3 vai vairāk terapijas līdzekļus. Visi randomizēta 2. fāzes pētījuma pola+BR grupas pacienti, izņemot vienu, iepriekš nebija saņēmuši bendamustīnu. 80% pacientu bija rezistenta slimība. Pacientiem, kuri saņēma polatuzumaba vedotīnu un BR un kuriem tika noteikts CD3+ limfocītu skaits, absolūtais CD3+

limfocītu skaits bija >200 šūnas/μl, attiecīgi, 95%, 79% un 83% pacientu, kuri tika analizēti pirms terapijas (n = 134), terapijas beigās (n = 72) un 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām (n = 18).

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija pilnīgas atbildes reakcijas (CR; *complete response*) rādītājs ārstēšanas beigās (6-8 nedēļas pēc 6. cikla 1. dienas vai pētījuma pēdējās terapijas) neatkarīgas vērtēšanas komitejas (IRC; *Independent Review Committee*) vērtējumā, izmantojot PET-CT.

6. tabula. Efektivitātes kopsavilkums pacientiem ar iepriekš ārstētu DLBCL pētījumā GO29365

	Polivy + bendamustīns + rituksimabs N = 40	Bendamustīns + rituksimabs N = 40
Novērošanas ilguma mediāna 22 mēneši		
Primārais mērķa kritērijs		
Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs* (IRC vērtējumā) ārstēšanas beigās**		
Pacienti ar atbildes reakciju (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Atbildes reakcijas rādītāja atšķirības (%) [95% TI]	22,5 [2,6; 40,2]	
p vērtība (CMH hī kvadrāta tests***)	0,0261	
Galvenie sekundārie un pētnieciskie mērķa kritēriji		
Atbildes reakcijas ilgums (pētnieka vērtējumā)		
Analīzē iekļauto pacientu skaits	28	13
Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%)	17 (60,7)	11 (84,6)
DOR mediāna (95% TI), mēneši	10,3 (5,6; NN)	4,1 (2,6; 12,7)
RA [95% TI]	0,44 [0,20; 0,95]	
p vērtība (Log-Rank tests, stratificēts***)	0,0321	
Vispārējais atbildes reakcijas rādītājs* (pētnieka vērtējumā) ārstēšanas beigās**		
Pacienti ar atbildes reakciju (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Atbildes reakcijas rādītāja atšķirības (%) [95% TI]	30,0 [9,5; 47,4]	
p vērtība (CMH hī kvadrāta tests***)	0,0036	
Pilnīga atbildes reakcija (%) (CR)	17 (42,5)	6 (15,0)
Atbildes reakcijas rādītāja atšķirības (%) [95% TI]	27,5 [7,7; 44,7]	
p vērtība (CMH hī kvadrāta tests***)	0,0061	
Daļēja atbildes reakcija (%) (PR)	2 (5,0)	1 (2,5)
95% TI <i>Clopper-Pearson</i>	[0,6; 16,9]	[0,06; 13,2]
Labākais vispārējās atbildes reakcijas rādītājs* (pētnieka vērtējumā)		
Pacienti ar atbildes reakciju (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Atbildes reakcijas rādītāja atšķirības (%) [95% TI]	37,5 [15,6; 54,7]	
Pilnīga atbildes reakcija (%) (CR)	23 (57,5)	8 (20,0)
95% TI <i>Clopper-Pearson</i>	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]
Daļēja atbildes reakcija (%) (PR)	5 (12,5)	5 (12,5)
95% TI <i>Clopper-Pearson</i>	[4,2; 26,8]	[4,2; 26,8]

TI: ticamības intervāls; CMH: *Cochran-Mantel-Haenszel*; CR: pilnīga atbildes reakcija; DOR: atbildes reakcijas ilgums; RA: riska attiecība; IRC: *Independent Review Committee* (neatkarīga vērtēšanas komiteja); NN: nav novērtējams; PR: daļēja atbildes reakcija.

*Atbilstoši modificētiem Lugano 2014. gada kritērijiem: nepieciešams kaulu smadzeņu PET-CT CR apstiprinājums. PET-CT PR jāatbilst gan PET-CT, gan CT kritērijiem.

**6-8 nedēļas pēc 6. cikla 1. dienas vai pētījuma pēdējās terapijas.

*** Stratifikācija atbilstoši atbildes reakcijas ilgumam uz iepriekšējo terapiju (≤ 12 mēneši salīdzinājumā ar > 12 mēnešiem).

Kopējā dzīvildze (OS) bija izpētes mērķa kritērijs, kam nekontrolēja 1. tipa kļūdu. OS mediāna Polivy un BR grupā bija 12,4 mēneši (95% TI: 9,0; NE) salīdzinājumā ar 4,7 mēnešiem (95% TI: 3,7; 8,3) kontroles grupā. OS RA nekoriģētais rādītājs bija 0,42. Ņemot vērā sākotnējā stāvokļa kovariatu ietekmi, OS koriģētā RA bija 0,59. Kovariātes bija primārs refraktārs statuss, iepriekšējo izvēles terapiju skaits, IPI un iepriekšēja cilmes šūnu transplantācija.

Pētnieka novērtētā dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS; *progression free survival*) bija pētniecisks mērķa kritērijs, kam nekontrolēja 1. tipa kļūdu. PFS mediāna Polivy un BR grupā bija 7,6 mēneši (95% TI: 6,0; 17,0) salīdzinājumā ar 2,0 mēnešiem (95% TI: 1,5; 3,7) kontroles grupā. PFS nekoriģētais RA rādītājs bija 0,34.

Imūnogenitāte

Tāpat kā lietojot citus terapeitiskus proteīnus, ar polatuzumaba vedotīnu ārstētajiem pacientiem var būt iespējama imūna atbildes reakcija. Pētījumos GO39442 (*POLARIX*) un GO29365 attiecīgi 1,4% (6/427) un 5,2% testēto pacientu (12/233) bija pozitīvs antivielu tests pret polatuzumaba vedotīnu, un no šiem pacientiem neviens nebija pozitīvs attiecībā uz neitralizējošajām antivielām. Tā kā pacientu, kuriem bija antivielas pret polatuzumaba vedotīnu, skaits ir ierobežots, nav iespējams izdarīt secinājumus par imūnogenitātes iespējamo ietekmi uz efektivitāti vai drošumu.

Imūnogenitātes testu rezultāti ir ļoti atkarīgi no vairākiem faktoriem, tai skaitā no testa jutīguma un specifiskuma, testa metodikas, rīcības ar paraugu, paraugu ņemšanas laika, vienlaicīgi lietotajām zālēm un pamatslimības. Šo apsvērumu dēļ antivielu pret polatuzumaba vedotīnu un antivielu pret citām zālēm sastopamības salīdzināšana var būt maldinoša.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Polivy visās pediātriskajās populācijas apakšgrupās nobriedušu B šūnu jaunveidojumu ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ar antivielu saistītā MMAE (acMMAE) iedarbība plazmā, lietojot polatuzumaba vedotīna devu no 0,1 līdz 2,4 mg/kg, palielinājās proporcionāli devai. Pēc pirmās polatuzumaba vedotīna devas 1,8 mg/kg acMMAE vidējā maksimālā koncentrācija (C_{max}) bija 803 (\pm 233) ng/ml, un laukums zem koncentrācijas un laika līknes no nulles līdz bezgalībai (AUC_{inf}) bija 1860 (\pm 966) dienā•ng/ml. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, 3. ciklā acMMAE AUC palielinājās par aptuveni 30%, salīdzinot ar AUC 1. ciklā, un sasniedza vairāk nekā 90% no AUC 6. ciklā. acMMAE eliminācijas terminālais pusperiods 6. ciklā bija aptuveni 12 dienas (95% TI 8,1-19,5 dienas). Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, prognozējamā acMMAE koncentrācija 6. cikla beigās ir aptuveni 80% no teorētiskās līdzsvara koncentrācijas vērtības. Nekonjugētā MMAE, polatuzumaba vedotīna citotoksiskās komponentes, iedarbība, lietojot polatuzumaba vedotīna devu no 0,1 līdz 2,4 mg/kg, palielinājās proporcionāli devai. MMAE koncentrācija plazmā atbilda veidošanās ātrumu ierobežojošai kinētikai. Pēc pirmās polatuzumaba vedotīna 1,8 mg/kg devas C_{max} bija 6,82 (\pm 4,73) ng/ml, laiks līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai ir aptuveni 2,5 dienas, un eliminācijas terminālais pusperiods ir aptuveni 4 dienas. Nekonjugēta MMAE iedarbība plazmā ir < 3% no acMMAE kopējās iedarbības. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, pēc atkārtotas lietošanas ik pēc trim nedēļām nekonjugētā MMAE iedarbība (AUC) plazmā samazinās.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas simulācijas datiem, *post hoc* analīzes rezultāti liecināja, ka nekonjugēta MMAE iedarbība pacientiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 100 kg, nepalielināsies vairāk kā par 55%.

Uzsūkšanās

Polivy ievada intravenozas infūzijas veidā. Pētījumi par citiem ievadīšanas veidiem nav veikti.

Izkliede

Populācijā aprēķinātais acMMAE izklijes centrālais tilpums bija 3,15 l, kas aptuveni atbilda plazmas tilpumam. *In vitro* MMAE ir mēreni (71-77%) saistīts ar cilvēka plazmas proteīniem. *In vitro* MMAE būtiskā daudzumā nenokļūst cilvēka eritrocītos; attiecība starp daudzumu asinīs un daudzumu plazmā ir no 0,79 līdz 0,98.

In vitro dati liecina, ka MMAE ir P-gp substrāts, taču tas neinhibē P-gp klīniski nozīmīgā koncentrācijā.

Biotransformācija

Paredzams, ka polatuzumaba vedotīns pacienta organismā katabolizēsies, kā rezultātā izveidosies nelieli peptīdi, aminoskābes, nekonjugēts MMAE un ar nekonjugētu MMAE saistīti katabolīti. MMAE metabolītu līmenis cilvēka plazmā nav noteikts.

In vitro pētījumi liecina, ka MMAE ir CYP3A4/5 substrāts, taču tas neinducē nozīmīgākos CYP enzīmus. MMAE ir vājš, no laika atkarīgs CYP3A4/5 inhibitors, taču tas klīniski nozīmīgā koncentrācijā konkurējoši neinhibē CYP3A4/5.

MMAE neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6.

Eliminācija

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, konjugāts (acMMAE) galvenokārt tiek eliminēts nespecifiska lineāra klīrensa veidā pa 0,9 l dienā. *In vivo* pētījumi ar polatuzumaba vedotīnu (radioloģiski iezīmētu MMAE) ārstētām žurkām liecina, ka lielākā daļa radioaktivitātes izdalās fēcēs un mazākā daļa radioaktivitātes izdalās urīnā.

Pediatriiskā populācija

Polatuzumaba vedotīna farmakokinētikas pētījumi pediatriiskajā populācijā (vecumā līdz 18 gadiem) nav veikti.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi 19-89 gadus veciem pacientiem, vecums neietekmē acMMAE un nekonjugēta MMAE farmakokinētiku. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, būtiskas acMMAE un nekonjugēta MMAE farmakokinētikas atšķirības pacientiem līdz 65 gadu vecumam (n = 394) un ≥ 65 gadus veciem pacientiem (n = 495) nenovēroja.

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas FK analīzes datiem, pacientiem ar viegliem (CrCL 60-89 ml/min, n = 361) vai vidēji smagiem (CrCL 30-59 ml/min, n = 163) nieru darbības traucējumiem acMMAE un nekonjugēta MMAE iedarbība ir līdzīga kā pacientiem ar normālu nieru darbību (CrCL ≥ 90 ml/min, n = 356). Dati nav pietiekami, lai novērtētu smagu nieru darbības traucējumu (CrCL 15-29 ml/min, n = 4) ietekmi uz FK. Dati par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā un/vai tiem, kuriem veic dialīzi, nav pieejami.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (ASAT vai ALAT līmenis no >1,0 līdz 2,5 × NAR vai kopējā bilirubīna līmenis no >1,0 līdz 1,5 × NAR, n = 133) acMMAE iedarbība ir līdzīga, lai gan, pamatojoties uz populācijas FK analīzi, nekonjugētā MMAE AUC nav vairāk kā par 40% lielāks nekā pacientiem ar normālu aknu darbību (n = 737).

Dati nav pietiekami, lai novērtētu vidēji smagu aknu darbības traucējumu (kopējais bilirubīns $> 1,5-3 \times \text{NAR}$, $n = 11$) ietekmi uz FK. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai tiem, kuriem veikta aknu transplantācija, ir ierobežoti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Sistēmiska toksicitāte

Gan žurkām, gan makaka sugas mērķaķiem galvenā sistēmiskā toksiskā ietekme, kas saistīta ar MMAE un polatuzumaba vedotīna lietošanu, bija atgriezeniska toksiska ietekme uz kaulu smadzenēm un saistīta ietekme uz perifērajām asins šūnām.

Genotoksicitāte

Īpaši polatuzumaba vedotīna mutagenitātes pētījumi nav veikti. MMAE nebija mutagēns baktēriju atgriezenisko mutāciju testā (Eimsa testā) vai L5178Y peļu limfomas progresīvo mutāciju testā.

MMAE bija genotoksisks žurku kaulu smadzeņu kodoliņu pētījumā visticamāk aneigēniska mehānisma dēļ. Šis mehānisms atbilst MMAE kā mikrokanāliņu bojājoša līdzekļa farmakoloģiskai ietekmei.

Kancerogenitāte

Īpaši polatuzumaba vedotīna un/vai MMAE kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Fertilitātes traucējumi

Īpaši polatuzumaba vedotīna fertilitātes pētījumi dzīvniekiem nav veikti. Taču ar žurkām veiktā 4 nedēļas ilgā toksicitātes pētījuma rezultāti liecina par polatuzumaba vedotīna spēju nelabvēlīgi ietekmēt vīriešu reproduktīvo funkciju un fertilitāti. Sēklinieku izlocīto sēklas kanāliņu deģenerācija pēc 6 nedēļas ilga perioda bez ārstēšanas neizzuda un korelēja ar samazinātu sēklinieku masu un makroskopiskām atradēm nekropsijā, kurā tēviņiem, kuriem lietota ≥ 2 mg/kg deva, konstatēja mazus un/vai mīkstus sēkliniekus.

Reproduktīvā toksicitāte

Īpaši polatuzumaba vedotīna teratogenitātes pētījumi dzīvniekiem nav veikti. Tomēr grūsnu žurku ārstēšana ar MMAE 0,2 mg/kg devu izraisīja embrija bojāeju un augļa anomālijas (tai skaitā mēles protrūziju, nepareizu ekstremitāšu rotāciju, gastrošīzi un agnātiju). Sistēmiskā iedarbība (AUC) žurkām, lietojot 0,2 mg/kg MMAE, ir aptuveni 50% no AUC pacientiem, kuri saņēma ieteicamo Polivy devu 1,8 mg/kg ik pēc 21 dienas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Dzintarskābe
Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)
Saharoze
Polisorbāts 20 (E 432)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

30 mēneši.

Sagatavotais šķīdums

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz zāļu lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas ledusskapī (2 °C – 8 °C temperatūrā), izņemot gadījumus, kad sagatavošana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Sagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta līdz 72 stundām ledusskapī (2 °C – 8 °C temperatūrā) un līdz 24 stundām istabas temperatūrā (9 °C – 25 °C).

Atšķaidītais šķīdums

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais šķīdums infūzijām jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz zāļu lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas ledusskapī (2 °C – 8 °C temperatūrā), izņemot gadījumus, kad atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Sagatavotā šķīduma infūzijām ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pierādīta 7. tabulā norādīto laiku. Ja uzglabāšanas laiks pārsniedz 7. tabulā norādītās robežas, atšķaidītais šķīdums ir jāiznīcina.

7. tabula. Laiks, kurā pierādīta sagatavotā šķīduma infūzijām ķīmiskā un fizikālā stabilitāte

Šķīduma infūzijām sagatavošanai izmantotais atšķaidīšanas līdzeklis	Šķīduma infūzijām uzglabāšanas apstākļi ¹
9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīds	Līdz 72 stundām ledusskapī (2 °C – 8 °C temperatūrā) vai līdz 4 stundām istabas temperatūrā (9 °C – 25 °C)
4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīds	Līdz 72 stundām ledusskapī (2 °C – 8 °C temperatūrā) vai līdz 8 stundām istabas temperatūrā (9 °C – 25 °C)
5% glikozes šķīdums	Līdz 72 stundām ledusskapī (2 °C – 8 °C temperatūrā) vai līdz 8 stundām istabas temperatūrā (9 °C – 25 °C)

¹ Lai nodrošinātu zāļu stabilitāti, nedrīkst pārsniegt norādīto uzglabāšanas ilgumu.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polivy 30 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

6 ml flakons (bezkrāsains 1. hidrolītiskās klases stikls), noslēgts ar aizbāzni (pārklāts ar fluora sveķiem) ar alumīnija aizdari un noņemamu plastmasas vāciņu. Flakons satur 30 mg polatuzumaba vedotīna. Iepakojumā ir viens flakons.

Polivy 140 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

20 ml flakons (bezkrāsains 1. hidrolītiskās klases stikls), noslēgts ar aizbāzni (pārklāts ar fluora sveķiem) ar alumīnija aizdari un noņemamu plastmasas vāciņu. Flakons satur 140 mg polatuzumaba vedotīna. Iepakojumā ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārīgi piesardzības pasākumi

Polivy satur citotoksisku sastāvdaļu. Jāievada ārsta, ar pieredzi citotoksisko līdzekļu lietošanā, uzraudzībā. Jāievēro vadlīnijas par pareizu rīcību ar pretaudzēju un citotoksiskiem līdzekļiem un to iznīcināšanu.

Sagatavotās zāles nesatur konservantus un ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Rīkojoties ar šīm zālēm vienmēr jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi.

Polivy jāpagatavo ar sterilu ūdeni injekcijām un pirms ievadīšanas jāatšķaida intravenozas infūzijas maisā, kurā ir 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 5% glikoze.

Sagatavoto šķīdumu un šķīdumu infūzijām nedrīkst sasaldēt un pakļaut tiešai saules iedarbībai.

Norādījumi par šķīdināšanu

- Polivy 30 mg: ar sterilu šļirci lēnām ievadiet 1,8 ml sterila ūdens injekcijām 30 mg Polivy flakonā, lai iegūtu vienas devas šķīdumu, kas satur 20 mg/ml polatuzumaba vedotīna. Vērsiet strūklu pret flakona sienu, nevis tieši liofilizētajā masā.
- Polivy 140 mg: ar sterilu šļirci lēnām ievadiet 7,2 ml sterila ūdens injekcijām 140 mg Polivy flakonā, lai iegūtu vienas devas šķīdumu, kas satur 20 mg/ml polatuzumaba vedotīna. Vērsiet strūklu pret flakona sienu, nevis tieši liofilizētajā masā.
- Maigi pagroziet flakonu, līdz tā saturs ir pilnīgi izšķīdis. Nekratiet.
- Apskatiet, vai sagatavotajam šķīdumam nav mainījusies krāsa un vai tas nesatur sīkas daļiņas. Sagatavotajam šķīdumam jābūt bezkrāsainam līdz gaiši brūnam, dzidram vai nedaudz duļķainam un bez redzamām sīkām daļiņām. Nelietojiet sagatavoto šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai satur redzamas daļiņas.

Norādījumi par atšķaidīšanu

1. Polivy jāatšķaida līdz galīgajai koncentrācijai 0,72-2,7 mg/ml intravenozas infūzijas maisā, ar minimālo tilpumu 50 ml 9 mg/ml nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, 4,5 mg/ml nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 5% glikozes šķīduma.
2. Ņemot vērā nozīmēto devu, nosakiet sagatavotā šķīduma ar koncentrāciju 20 mg/ml nepieciešamo tilpumu (skatīt turpmāk):

$$\text{Kopējā Polivy deva (ml), kas jāatšķaida} = \frac{\text{Polivy deva (mg/kg)} \times \text{pacienta ķermeņa masa (kg)}}{\text{Sagatavotā šķīduma koncentrācija flakonā (20 mg/ml)}}$$

3. Ar sterilu šļirci no Polivy flakona atvelciet nepieciešamo sagatavotā šķīduma tilpumu un atšķaidiet to intravenozas infūzijas maisā. Iznīciniet flakonā atlikušo neizlietoto daļu.
4. Maigi samaisiet intravenozas infūzijas maisa saturu, lēnām apgrozot maisu. Nekratiet.
5. Pārbaudiet, vai intravenozās infūzijas maisā nav sīku daļiņu, un iznīciniet maisu, ja tajā ir redzamas sīkas daļiņas.

Izvairieties no sagatavotā šķīduma infūzijām transportēšanas, jo sakratīšanas rezultātā var notikt agregācija. Ja sagatavotais šķīdums infūzijām tiek transportēts, izvadiet gaisu no infūziju maisa un raugieties, lai transportēšanas ilgums nepārsniegtu 30 minūtes istabas temperatūrā (9 °C -25 °C) vai 24 stundas ledusskapī (2 °C -8 °C temperatūrā). Ja tiek izvadīts gaiss, nepieciešama infūziju sistēma ar ventilācijas spāli, lai nodrošinātu precīzu devas ievadi infūzijas laikā. Kopējais uzglabāšanas un transportēšanas laiks atšķaidītām zālēm nedrīkst pārsniegt 7. tabulā norādīto uzglabāšanas ilgumu (skatīt 6.3. apakšpunktu).

Polivy jāievada caur īpaši šim nolūkam paredzētu infūziju sistēmu, kas aprīkota ar sterilu, apirogēnu, olbaltumvielas maz saistošu iebūvētu vai pievienotu filtru (poru izmērs 0,2 vai 0,22 mikrometri) un katetru.

Polivy ir saderīgs ar intravenozas infūzijas maisiem, kuru virsmas, kas saskaras ar produktu, ir gatavotas no polivinilhlorīda (PVH) vai poliolefīniem, piemēram, polietilēna (PE) un polipropilēna. Turklāt, nav novērota nesaderība arī ar infūziju sistēmām vai infūziju palīgriekiem, kuri satur PVH, PE, poliuretānu, polibutadiēnu, akrilnitrila butadiēna stirēnu, polikarbonātu, poliēteruretānu, fluorinētu etilēnpropilēnu vai politetrafluoretilēnu, un ar filtra membrānām, kas izgatavotas no poliētera sulfona vai polisulfona.

Iznīcināšana

Polivy ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2020. gada 16. janvāris
Pārreģistrācijas datums: 2021. gada 3. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Šveice

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Polivy 140 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
polatuzumab vedotin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 140 mg polatuzumaba vedotīna.
Pēc sagatavošanas katrs ml satur 20 mg polatuzumaba vedotīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

dzintarskābe, nātrija hidroksīds, saharoze, polisorbāts 20.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks
Nekratīt

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1388/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Polivy 140 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
polatuzumab vedotin
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

140 mg

6. CITA

Citotoksisks

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Polivy 30 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
polatuzumab vedotin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 30 mg polatuzumaba vedotīna.
Pēc sagatavošanas katrs ml satur 20 mg polatuzumaba vedotīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

dzintarskābe, nātrija hidroksīds, saharoze, polisorbāts 20.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks
Nekratīt

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1388/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Polivy 30 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
polatuzumab vedotin
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 mg

6. CITA

Citotoksisks

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Polivy 30 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Polivy 140 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

polatuzumab vedotin

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Polivy un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Polivy lietošanas
3. Kā Polivy ievada
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Polivy
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Polivy un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Polivy

Polivy ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu polatuzumaba vedotīnu.

Tās vienmēr tiek lietotas kopā ar citām pretvēža zālēm. Skatīt tālāk apakšpunktā “Ar kādām citām zālēm kopā lieto Polivy”.

Kādam nolūkam lieto Polivy

Polivy lieto, lai ārstētu difūzu lielo B šūnu limfomu, kas iepriekš nav ārstēta.

Polivy tiek lietots arī kopā ar citām zālēm pret difūzu lielo B šūnu limfomu, kas ir atjaunojusies vai nav mazinājusies:

- lietojot vismaz vienu iepriekšēju terapiju, un tad;
- ja Jums nav iespējams veikt cilmes šūnu transplantāciju.

Difūza lielo B šūnu limfoma ir vēzis, ko izraisa B limfocīti, ko sauc arī par B šūnām. Tās ir asins šūnu veids.

Kā Polivy darbojas

Polivy satur monoklonālu antivielu un pretvēža vielu MMAE.

- Zālēs esošā monoklonālā antiViela piesaistās mērķim uz B šūnām.
- Pēc pievienošanās B šūnām MMAE no zālēm nonāk B šūnās un tās nogalina.

Ar kādām citām zālēm kopā lieto Polivy

Polivy lieto kombinācijā ar citām pretvēža zālēm:

- rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu pret iepriekš neārstētu difūzu lielo B šūnu limfomu;
- rituksimabu un bendamustīnu pret difūzu lielo B šūnu limfomu, kas ir atjaunojusies vai nav vājinājusies pēc vismaz viena jau saņemta ārstēšanas kursa un tad, ja Jums nav iespējama cīlmes šūnu transplantācija.

2. Kas Jums jāzina pirms Polivy lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Polivy šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret polatuzumaba vedofīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu vai
- ja Jums ir smaga aktīva infekcija.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums, ievadīt Polivy nav atļauts. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu pirms Polivy ievadīšanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja kaut kas no turpmāk minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat par to pārliecināts), konsultējieties ar ārstu vai medmāsu pirms Polivy ievadīšanas:

- Jums kādreiz ir bijuši galvas smadzeņu vai nervu bojājumi, piemēram:
 - atmiņas traucējumi,
 - apgrūtināta spēja kustēties vai tādas sajūtas ķermenī, kā, durstīšana, dedzināšana, sāpes un diskomforts pat pēc viegla pieskāriena,
 - redzes traucējumi;
- Jums kādreiz ir bijuši aknu darbības traucējumi;
- Jums šķiet, ka Jums ir infekcija vai ir bijušas ilgstošas vai atkārtotas infekcijas, piemēram, herpes (skatīt "Infekcijas" 4. punktā);
- Jums ir jāveic vakcinācija vai arī Jūs zināt, ka tā, iespējams, drīzumā būs jāveic.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), konsultējieties ar ārstu vai medmāsu pirms Polivy ievadīšanas.

Pievērsiet uzmanību šādām blakusparādībām

Polivy var izraisīt dažas nopietnas blakusparādības, par kurām Jums nekavējoties jāpastāsta ārstam vai medmāsai. Tās ir šādas.

Kaulu smadzeņu nomākums (mielosupresija)

Kaulu smadzeņu nomākums ir traucējums, kura gadījumā ir samazināta asins šūnu veidošanās, kā rezultātā ir mazāk sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un trombocītu. Ārsts Jums nozīmēs asins analīzes, lai noteiktu asins šūnu skaitu.

Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums rodas drebuļi vai trīce;
- Jums ir drudzis;
- Jums ir galvassāpes;
- jūtaties noguris;
- jūtaties apreibis;
- Jūs izskatāties bāls;

- Jums ir neparasta asiņošana, asinsizplūdums zem ādas, ilgāka nekā parasti asiņošana pēc asins paņemšanas vai smaganu asiņošana.

Perifēra neiropātija

Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja Jums ir ādas jutības pārmaiņas, īpaši plaukstās vai pēdās, piemēram:

- notirpums;
- durstīšanas sajūta;
- dedzināšanas sajūta;
- sāpes;
- diskomforts vai vājums;
- grūtības staigāt.

Ja Jums kāds no šiem simptomiem ir bijis pirms ārstēšanas ar Polivy, nekavējoties informējiet ārstu, ja pamanāt, ka kāds no tiem mainās.

Ja Jums ir perifēras neiropātijas simptomi, ārsts var samazināt Jums lietojamo devu.

Infekcijas

Infekciju pazīmes un simptomi cilvēkiem ir dažādi. Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja Jums rodas tādi infekcijas simptomi kā:

- drudzis;
- klepus;
- sāpes krūtīs;
- nogurums;
- sāpīgi izsitumi;
- rīkles iekaisums;
- dedzinošas sāpes urinācijas laikā;
- vājuma sajūta vai slikta vispārējā pašsajūta.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

PML ir ļoti reta un dzīvībai bīstama galvas smadzeņu infekcija, kas radās vienam pacientam, kurš ārstēts ar Polivy, bendamustīnu un vēl citām zālēm, ko sauc par obinutuzumabu.

Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja Jums ir:

- atmiņas zudums;
- runas traucējumi;
- apgrūtināta spēja staigāt;
- redzes traucējumi.

Ja Jums kāds no šiem simptomiem ir bijis pirms ārstēšanas ar Polivy, nekavējoties informējiet ārstu, ja pamanāt, ka kāds no tiem mainās. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Dažiem cilvēkiem straujas vēža šūnu sabrukšanas dēļ ārstēšanas laikā asinīs var būt neparasts dažu vielu (piemēram, kālija un urīnskābes) līmenis. To sauc par audzēja sabrukšanas sindromu. Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai nav šī stāvokļa.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Var rasties ar infūziju saistītas reakcijas, alerģiskas vai anafilaktiskas (smagākas, nekā alerģiskās). Ārsts vai medmāsa pārbaudīs, vai Jums nav blakusparādību infūzijas laikā un 30–90 minūtes pēc tās. Ja Jums rodas jebkādas smagas reakcijas, ārsts var pārtraukt ārstēšanu ar Polivy.

Aknu bojājumi

Šīs zāles var izraisīt aknu šūnu iekaisumu vai bojājumu, kas ietekmē aknu normālu darbību. No bojātajām aknu šūnām noteiktas vielas (aknu enzīmi un bilirubīns) var noplūst asinsritē lielākā daudzumā, ko var noteikt ar asins analīzēm.

Vairumā gadījumu Jums nebūs nekādu simptomu, taču nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja Jums:

- āda un acu baltumi iekrāsojas dzeltenā krāsā (rodas dzelte).

Lai novērtētu aknu darbību, ārsts Jums pārbaudīs asinis pirms ārstēšanas un regulāri terapijas laikā.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par šo zāļu lietošanu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Polivy

Citas zāles un vakcīnas

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko esat iegādājies bez receptes, un augu izcelsmes zālēm.

Pastāstiet savam ārstam vai medmāsai arī par to, ka Jums ir plānota vakcinēšana vai Jūs zināt, ka tā tuvākajā nākotnē būs nepieciešama.

Kontracepcija (sievietēm un vīriešiem)

Ja esat sieviete ar reproduktīvo potenciālu, Jums jālieto efektīva kontracepcija ārstēšanas laikā un 9 mēnešus pēc pēdējās Polivy devas.

Vīriešiem kontracepcija jālieto ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās Polivy devas.

Grūtniecība

Ir svarīgi pateikt ārstam pirms ārstēšanas un tās laikā, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Tas ir tādēļ, ka Polivy var ietekmēt Jūsu bērna veselību.

Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad Jūs kopā ar ārstu esat nolēmusi, ka ieguvums Jums attaisno iespējamo risku vēl nedzimušajam bērnam.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr Jūs ārstē ar Polivy un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās Polivy devas, jo neliels daudzums Polivy var izdalīties Jūsu pienā.

Fertilitāte

Vīriešiem, pirms ārstēšanas ar šīm zālēm, ieteicams sagatavot spermas paraugus un uzglabāt tos.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Polivy nedaudz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai izmantot jebkādas instrumentus, vai apkalpot mehānismus.

- Ja Jums rodas ar infūziju saistītas reakcijas vai nerva bojājums, ja jūtaties noguris, vājš vai Jums reibst galva (skatīt 4. punktu), nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar velosipēdu un nelietojiet instrumentus vai mehānismus, kamēr reakcija nav izzudusi.

Sīkāku informāciju par blakusparādībām skatīt 4. punktā.

Polivy satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā Polivy ievada

Polivy ievada šādu zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Šīs zāles ievada vēnā pilienu veidā 90 minūšu laikā.

Cik daudz Polivy ievada

Šo zāļu deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas.

- Sākumdeva parasti ir 1,8 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas.
- Ja Jums ir perifēra neiropātija, ārsts Jums var samazināt devu.

Cik bieži Polivy jālieto?

- Katra cikla ilgums ir 21 diena.
- Jūs saņemsiet 6 Polivy terapijas ciklus kombinācijā ar citām zālēm.

Kuras citas zāles tiek lietotas kopā ar Polivy?

- Rituksimabs, ciklofosfamīds, doksorubicīns un prednizons pret iepriekš neārstētu difūzu lielo B šūnu limfomu vai
- rituksimabs un bendamustīns pret difūzu lielo B šūnu limfomu, kas ir atjaunojusies vai nav vājinājusies pēc vismaz viena jau saņemta ārstēšanas kursa un tad, ja Jums nav iespējama cīmes šūnu transplantācija.

Ja esat izlaidis Polivy devu

- Ja esat izlaidis apmeklējumu, nekavējoties vienojieties par nākamo apmeklējumu.
- Lai ārstēšana būtu maksimāli efektīva, ir ļoti svarīgi neizlaist nevienu devu.

Ja pārtraucat saņemt Polivy

Nepārtrauciet ārstēšanu ar Polivy, ja neesat to pārrunājis ar savu ārstu, jo ārstēšanas pārtraukšanas gadījumā Jūsu stāvoklis var pasliktināties.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, novērotas šādas blakusparādības

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no šīm nopietnajām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska ārstēšana. Tie var būt jauni simptomi vai esošo simptomu izmaiņas.

- ar infūziju saistītas reakcijas. Ārsts Jūs attiecībā uz tām pārbaudīs 30–90 minūtes pēc infūzijas;
- drudzis un drebuļi;
- izsitumi/nātrene;
- smagas infekcijas
- pneimonija (plaušu infekcija);
- herpes infekcija;
- vīrusu infekcijas;
- augšējo elpceļu infekcijas;
- ādas infekcijas;
- urīnceļu infekcijas;
- neparasta asiņošana vai zilumu veidošanās zem ādas;
- atmiņas zudums, runas traucējumi, apgrūtināta spēja staigāt vai redzes traucējumi;
- ādas vai acu baltumu dzelte;
- elpas trūkums un apgrūtināta elpošana.

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām.

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- pneimonija (plaušu infekcija);
- iesnas, šķavas, kakla iekaisums un klepus (augšējo elpceļu infekcija);
- nejutīgums, tirpšana, dedzināšanas sajūta, sāpes, diskomforts vai vājums un (vai) apgrūtināta staigāšana (perifēra neiropātija);
- drudzis;
- klepus;
- vemšana;
- caureja vai aizcietējums;
- mutes un (vai) zarnu gļotādas čūlas vai iekaisums (mukozīts);
- slikta dūša;
- sāpes vēderā;
- noguruma sajūta;
- izsalkuma nejušana;
- ķermeņa masas zudums;
- ar infūziju saistītas reakcijas;
- saaukstēšanās;
- matu izkrišana;
- izmaiņas asins analīzēs:
 - mazs visu leukocītu formu skaits asinīs (kombinēts lielums);
 - mazs neitrofilo leukocītu (noteikta veida leukocītu) skaits asinīs kopā ar drudzi vai bez tā;
 - zems trombocītu līmenis (trombocīti ir šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt);
 - zems eritrocītu līmenis (anēmija);
 - zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija).

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- smaga infekcija (sepsē);
- urīnceļu infekcija;
- vīrusu infekcijas;
- herpes infekcija;
- ādas infekcijas;
- plaušu iekaisums;
- elpas trūkums un apgrūtināta elpošana;
- reibonis;
- šķidruma aizture organismā, kura izraisa kāju (apakšstilbu) vai roku tūsku (perifēru tūsku);
- augsts transamināžu līmenis asinīs;
- sāpes locītavās;
- nieze;
- drebuļi;
- izsitumi,
- ādas sausums;
- muskuļu sāpes;
- izmaiņas asins analīzēs:
 - samazināts visu asins formelementu skaits (pancitopēnija);
 - mazs limfocītu (noteikta veida leukocītu) skaits;
 - zems fosfātu līmenis asinīs (hipofosfatēmija);
 - zems kalcija līmenis asinīs (hipokalcēmija);
 - zems albumīnu līmenis asinīs (hipoalbuminēmija);
 - augsts enzīma lipāzes līmenis asinīs.

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- redzes miglošanās.

Ja pamanāt kādu no iepriekšminētajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet par to ārstu vai medmāsu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām šajā instrukcijā neminētām blakusparādībām. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Polivy

Polivy uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā. Norādījumi par uzglabāšanu:

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc "Derīgs līdz" un "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
- Nesasaldēt.
- Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Polivy satur

- Aktīvā viela ir polatuzumaba vedotīns.
- Polivy 30 mg: katrā flakonā ir 30 miligrami (mg) polatuzumaba vedotīna.
- Polivy 140 mg: katrā flakonā ir 140 miligrami (mg) polatuzumaba vedotīna.
- Pēc sagatavošanas katrs mililitrs (ml) satur 20 mg polatuzumaba vedotīna.
- Citas sastāvdaļas ir dzintarskābe, nātrija hidroksīds, saharoze, polisorbāts 20. Skatīt sadaļu "Polivy satur nātriju".

Polivy ārējais izskats un iepakojums

Polivy pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir balta līdz gaiši pelēcīgi-balta masa stikla flakonā.

Katrā Polivy iepakojumā ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tālr.: +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 a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

Irreferi għall-Irlanda

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

Francija

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Īrija

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tāl.: +39 - 039 2471

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tika veselības aprūpes speciālistiem.

Jāņem vērā pareizas procedūras rīcībai ar pretvēža zālēm un to iznīcināšanai.

Norādījumi par šķīdināšanu

- Polivy 30mg: ar sterilu šļirci lēnām ievadiet 1,8 ml sterila ūdens injekcijām 30 mg Polivy flakonā, lai iegūtu vienas devas šķīdumu, kas satur 20 mg/ml polatuzumaba vedotīna. Vērsiet strūklu pret flakona sienu, nevis tieši liofilizētajā masā.
- Polivy 140mg: ar sterilu šļirci lēnām ievadiet 7,2 ml sterila ūdens injekcijām 140 mg Polivy flakonā, lai iegūtu vienas devas šķīdumu, kas satur 20 mg/ml polatuzumaba vedotīna. Vērsiet strūklu pret flakona sienu, nevis tieši liofilizētajā masā.
- Maigi pagroziet flakonu, līdz tā saturs ir pilnīgi izšķīdis. Nekratiet.
- Apskatiet, vai sagatavotajam šķīdumam nav mainījusies krāsa un vai tas nesatur sīkas daļiņas. Sagatavotajam šķīdumam jābūt bezkrāsainam līdz gaiši brūnam, dzidram vai nedaudz duļķainam un bez redzamām sīkām daļiņām. Nelietojiet sagatavoto šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai satur redzamas daļiņas.

Norādījumi par atšķaidīšanu

1. Polivy jāatšķaida līdz galīgajai koncentrācijai 0,72-2,7 mg/ml intravenozas infūzijas maisā, ar minimālo tilpumu 50 ml, kas satur 9 mg/ml nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, 4,5 mg/ml nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīduma.
2. Ņemot vērā nozīmēto devu, nosakiet sagatavotā šķīduma ar koncentrāciju 20 mg/ml nepieciešamo tilpumu (skatīt turpmāk):

Kopējā Polivy deva (ml), kas jāatšķaida = $\frac{\text{Polivy deva (mg/kg)} \times \text{pacienta ķermeņa masa (kg)}}{\text{Sagatavotā šķīduma koncentrācija flakonā (20 mg/ml)}}$

3. Ar sterilu šļirci no Polivy flakona atvelciet nepieciešamo sagatavotā šķīduma daudzumu un izšķīdiniet to intravenozas infūzijas maisā. Iznīciniet flakonā atlikušo neizlietoto daļu.
4. Maigi samaisiet intravenozās infūzijas maisa saturu, lēnām apgрозot maisu. Nekratiet.
5. Pārbaudiet, vai intravenozas infūzijas maisā nav sīku daļiņu, un iznīciniet maisu, ja tajā ir redzamas sīkas daļiņas.

Sagatavotais šķīdums

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz zāļu lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas ledusskapī (2 °C – 8 °C) temperatūrā, izņemot gadījumus, kad sagatavošana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Sagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta līdz 72 stundām ledusskapī (2 °C – 8 °C) temperatūrā un līdz 24 stundām istabas temperatūrā (9 °C – 25 °C).

Atšķaidītais šķīdums

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais šķīdums infūzijām jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz zāļu lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas ledusskapī (2 °C – 8 °C) temperatūrā, izņemot gadījumus, kad atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Sagatavotā šķīduma infūzijām ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pierādīta 1. tabulā norādīto laiku. Ja uzglabāšanas laiks pārsniedz 1. tabulā norādītās robežas, atšķaidītais Polivy šķīdums ir jāiznīcina.

1. tabula. Laiks, kurā pierādīta sagatavotā šķīduma infūzijām ķīmiskā un fizikālā stabilitāte

Šķīduma infūzijām sagatavošanai izmantotais atšķaidīšanas līdzeklis	Šķīduma infūzijām uzglabāšanas apstākļi¹
9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīds	Līdz 72 stundām ledusskapī (2 °C – 8 °C) temperatūrā vai līdz 4 stundām istabas temperatūrā (9 °C – 25 °C)
4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīds	Līdz 72 stundām ledusskapī (2 °C – 8 °C) temperatūrā vai līdz 8 stundām istabas temperatūrā (9 °C – 25 °C)
5% glikozes šķīdums	Līdz 72 stundām ledusskapī (2 °C – 8 °C) temperatūrā vai līdz 8 stundām istabas temperatūrā (9 °C – 25 °C)

¹ Lai nodrošinātu zāļu stabilitāti, nedrīkst pārsniegt norādīto uzglabāšanas ilgumu.