

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Polivy 30 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Polivy 140 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Polivy 30 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Injekciós üvegenként mindegyik por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 30 mg polatuzumab-vedotint tartalmaz.

A feloldást követően milliliterenként 20 mg polatuzumab-vedotint tartalmaz.

Polivy 140 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Injekciós üvegenként mindegyik por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 140 mg polatuzumab-vedotint tartalmaz.

A feloldást követően milliliterenként 20 mg polatuzumab-vedotint tartalmaz.

A polatuzumab-vedotin egy antitest-gyógyszer konjugátum, amely egy mitózisgátló hatóanyag, a monometil-aurosztin E (MMAE) és az ahhoz kovalens kötéssel célzottan a CD79b-hez kötődő monoklonális antitest (rekombináns DNS technológiával, kínai hörcsög ováriumsejtekben termelt rekombináns humanizált G1 immunglobulin [IgG1]) kombinációjából áll.

Ismert hatású segédanyag

1,8 mg poliszorbát 20-at tartalmaz Polivy 30 mg injekciós üvegenként.

8,4 mg poliszorbát 20-at tartalmaz Polivy 140 mg injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér vagy szürkésfehér liofilizált korong.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Polivy rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizonnal (R-CHP) kombinációban alkalmazva a korábban nem kezelt diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt.

A Polivy bendamustinnal és rituximabbal kombinációban alkalmazva a relapszusos/refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphomában (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére javallt, akik nem alkalmasak hemopoetikus őssejt-transzplantációra.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Polivy kizárólag daganatos betegek diagnosztizálásában és kezelésében jártas egészségügyi szakember felügyelete mellett adható.

Adagolás

Diffúz nagy B-sejtes lymphoma

Korábban nem kezelt betegek

A Polivy ajánlott dózisa 1,8 mg/ttkg, 21 naponta, intravénás infúzió formájában, rituximabbal, ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizonnal (R-CHP) kombinációban alkalmazva 6 cikluson keresztül. A Polivy, a rituximab, a ciklofoszfamid és a doxorubicin bármely sorrendben beadható a prednizon beadása utáni 1. napon. A prednizont minden ciklus 1-5. napján adják be. A 7. és 8. ciklusban a rituximabot monoterápiaként alkalmazzák.

Korábban nem kezelt DLBCL-ben szenvedő betegek esetében lásd a Polivy-vel kombinációban adott kemoterápiás szerek alkalmazási előírását (SmPC).

Relapszusos vagy a kezelésre refrakter betegek

A Polivy ajánlott dózisa 1,8 mg/ttkg, 21 naponta, intravénás infúzió formájában, bendamuszttal és rituximabbal kombinációban alkalmazva, 6 cikluson keresztül. A Polivy, a bendamuszttin és a rituximab az egyes ciklusok 1. napján tetszőleges sorrendben beadható. Polivy-vel együtt adva a bendamuszttin ajánlott adagja 90 mg/m²/nap az egyes ciklusok 1. és 2. napján, a rituximab ajánlott adagja 375 mg/m² az egyes ciklusok 1. napján. Mivel kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre azokra a betegekre vonatkozóan, akiknél 1,8 mg/ttkg Polivy adagolása mellett az összdózis meghaladta a 240 mg-ot, ezért nem ajánlott ciklusonként a 240 mg-os dózis túllépése.

Korábban nem kezelt és relapszusos vagy a kezelésre refrakter betegek

Ha még nem került sor premedikációra, a Polivy alkalmazását megelőzően antihisztaminnal és lázcsillapítóval történő premedikációt kell adni a betegnek.

Későn beadott vagy kihagyott adagok

Ha a Polivy egy tervezett adagja kimaradt, akkor ezt a lehető leghamarabb be kell adni, és az adagolás ütemezését úgy kell módosítani, hogy az adagok közötti 21 napos intervallumok megmaradjanak.

Dózismódosítás

A Polivy infúzió sebességét csökkenteni kell, vagy beadását meg kell szakítani, ha a betegnél infúziós reakció lép fel. A Polivy-kezelést azonnal és véglegesen le kell állítani, ha a betegnél életet veszélyeztető reakció lép fel.

A Polivy esetében különböző lehetséges dózismódosítások léteznek a korábban nem kezelt DLBCL-ben szenvedő, illetve a relapszusos vagy a kezelésre refrakter betegek részére.

A perifériás neuropathia (4.4 pont) miatt szükséges dózismódosításokat lásd alább az 1. táblázatban.

1. táblázat A Polivy dózismódosítása perifériás neuropathia (PN) esetén

Indikáció	A PN súlyossági fokozata bármely ciklus 1. napján	Dózismódosítás
Korábban nem kezelt DLBCL	2 ^a . fokozat	Szenzoros neuropathia: • Csökkentse a Polivy dózist 1,4 mg/ttkg-ra. • Ha a 2. fokozat továbbra is fennáll vagy ismétlődik egy későbbi ciklus 1. napján, csökkentse a Polivy-t 1,0 mg/ttkg-ra. • Ha már 1,0 mg/ttkg-ot kapott, és egy következő ciklus 1. napján 2. fokozat lép fel, függeszse fel a Polivy-kezelést. Motoros neuropathia: • Hagyja abba a Polivy-kezelést, amíg 1-es vagy annál enyhébb súlyossági fokozatúra csökken. • A Polivy-kezelést a következő ciklusban 1,4 mg/ttkg adaggal kezdje újra. • Ha már 1,4 mg/ttkg-ot kap, és egy következő ciklus 1. napján 2-es fokozat lép fel, hagyja abba a Polivy-kezelést, amíg nem áll vissza 1-es vagy ennél enyhébb súlyossági fokozatúra. A Polivy-kezelést 1,0 mg/ttkg adaggal kezdje újra. • Ha már 1,0 mg/ttkg-ot kapott, és egy következő ciklus 1. napján 2. fokozat lép fel, függeszse fel a Polivy-kezelést. Egyidejű szenzoros és motoros neuropathia esetén kövesse a legsúlyosabb fokozatra vonatkozó fenti korlátozási ajánlást.
	3 ^a . fokozat	Szenzoros neuropathia: • Hagyja abba a Polivy-kezelést, amíg 2-es vagy annál enyhébb súlyossági fokozatúra csökken. • Csökkentse a Polivy dózist 1,4 mg/ttkg-ra. • Ha már 1,4 mg/ttkg-ot kap, akkor a Polivy dózist 1,0 mg/kg-ra kell csökkenteni. Ha már 1,0 mg/kg-os adagot kap, ne folytassa a Polivy-kezelést. Motoros neuropathia: • Hagyja abba a Polivy-kezelést, amíg 1-es vagy annál enyhébb súlyossági fokozatúra csökken. • A Polivy-kezelést a következő ciklusban 1,4 mg/ttkg adaggal kezdje újra. • Ha már 1,4 mg/ttkg-ot kap, és 2-3. fokozat lép fel, hagyja abba a Polivy-kezelést, amíg 1-es vagy annál enyhébb súlyossági fokozatúra csökken. A Polivy-kezelést 1,0 mg/ttkg adaggal kezdje újra. • Ha már 1,0 mg/ttkg-ot kap, és 2-3. fokozat lép fel, ne folytassa a Polivy-kezelést. Egyidejű szenzoros és motoros neuropathia esetén kövesse a legsúlyosabb fokozatra vonatkozó fenti korlátozási ajánlást.
	4. fokozat	Véglegesen függeszse fel a Polivy-kezelést.

Indikáció	A PN súlyossági fokozata bármely ciklus 1. napján	Dózismódosítás
R/R DLBCL	2–3. fokozat	Hagyja abba a Polivy-kezelést, amíg 1-es vagy annál enyhébb súlyossági fokozatúra csökken. Ha visszatér 1-es vagy ennél enyhébb súlyossági fokozatúra legkésőbb a 14. napig, a Polivy-kezelést tartósan 1,4 mg/ttkg-ra csökkentett adaggal kezdje újra. Ha az 1,4 mg/ttkg-ra történő dóziscsökkentés korábban már megtörtént, függessze fel a Polivy-kezelést. Ha legkésőbb a 14. napra nem áll vissza 1-es vagy ennél enyhébb súlyossági fokozatúra, állítsa le a Polivy-kezelést.
	4. fokozat	Véglegesen függessze fel a Polivy-kezelést.

^a Az R-CHP továbbra is alkalmazható.

A myelosuppressio esetén szükséges dózismódosításokat (4.4. pont) lásd alább a 2. táblázatban.

2. táblázat A Polivy, kemoterápia és rituximab dózismódosításai myelosuppressio kezelése esetén

Indikáció	A myelosuppressio súlyossági fokozata bármely ciklus 1. napján	Dózismódosítás
Korábban nem kezelt DLBCL	3–4. fokozatú neutropenia	Függessze fel mindegyik kezelést, amíg az ANC* > 1000/ µl-re vissza nem áll. Ha legkésőbb a 7. napra visszaáll az ANC > 1000/ µl-re, folytassa mindegyik kezelést további dóziscsökkentés nélkül. Ha az ANC a 7. nap után visszaáll > 1000/µl-re: • folytassa az összes kezelést; fontolja meg a ciklofoszfamid és/vagy doxorubicin dózisának 25-50%-os csökkentését. • ha a ciklofoszfamidot és/vagy doxorubicint már 25%-kal csökkentette, fontolja meg az egyik vagy mindkét gyógyszer dózisának 50%-ra történő csökkentését.
	3–4. fokozatú thrombocytopenia	Függessze fel mindegyik kezelést, amíg a thrombocytaszám > 75 000/ µl-re vissza nem áll. Ha legkésőbb a 7. napra visszaáll a thrombocytaszám > 75 000/ µl-re, folytassa mindegyik kezelést dóziscsökkentés nélkül. Ha a thrombocyták a 7. nap után visszaállnak > 75 000/µl értékre: • folytassa az összes kezelést; fontolja meg a ciklofoszfamid és/vagy doxorubicin dózisának 25-50%-os csökkentését. • ha a ciklofoszfamidot és/vagy doxorubicint már 25%-kal csökkentette, fontolja meg az egyik vagy mindkét szer dózisának 50%-ra történő csökkentését.

Indikáció	A myelosuppressio súlyossági fokozata bármely ciklus 1. napján	Dózismódosítás
R/R DLBCL	3-as – 4-es fokozatú neutropenia ¹	Függeszse fel mindegyik kezelést, amíg az ANC > 1000/ µl-re vissza nem áll. Ha legkésőbb a 7. napra visszaáll az ANC > 1000/ µl-re, folytassa mindegyik kezelést további dóziscsökkentés nélkül. Ha a 7. nap után áll vissza az ANC > 1000/ µl-re: • kezdje el újra mindegyik kezelést a bendamuszтин adagjának 90 mg/m²-ről 70 mg/m²-re vagy 70 mg/m²-ről 50 mg/m²-re történő csökkentésével. • ha a bendamuszтин adagjának 50 mg/m²-re történő csökkentése már megtörtént, mindegyik kezelést állítsa le.
	3-as – 4-es fokozatú thrombocytopenia ¹	Függeszse fel mindegyik kezelést, amíg a thrombocytaszám > 75 000/ µl-re vissza nem áll. Ha legkésőbb a 7. napra visszaáll a thrombocytaszám > 75 000/ µl-re, folytassa mindegyik kezelést dóziscsökkentés nélkül. Ha a 7. nap után áll vissza a thrombocytaszám > 75 000/ µl-re: • kezdje el újra mindegyik kezelést a bendamuszтин adagjának 90 mg/m²-ről 70 mg/m²-re vagy 70 mg/m²-ről 50 mg/m²-re történő csökkentésével. • ha a bendamuszтин adagjának 50 mg/m²-re történő csökkentése már megtörtént, mindegyik kezelést állítsa le.

¹Ha az elsődleges ok a lymphoma, a bendamuszтин dózisát nem feltétlenül szükséges csökkenteni.

*ANC: abszolút neutrofilszám

Az infúzióval összefüggő reakciókkal kapcsolatos dózismódosításokat (4. 4. pont) lásd alább a 3. táblázatban.

3. táblázat: Polivy infúziós reakciókkal (IRR) kapcsolatos dózismódosításai

Indikáció	Infúziós reakció súlyossága bármely ciklus 1. napján	Dózismódosítás
Korábban nem kezelt és R/R DLBCL	1-es – 3-as fokozatú infúzióval összefüggő reakció (IRR)	Szakítsa meg a Polivy infúziót és adjon szupportív kezelést. A 3-as fokozatú nehézlégzés, bronchospasmus vagy generalizált urticaria első megjelenésekor állítsa le véglegesen a Polivy-kezelést. Visszatérő 2-es fokozatú nehézlégzés vagy urticaria illetve bármely 3-as fokozatú tünet visszatérése esetén állítsa le véglegesen a Polivy-kezelést. A tünetek teljes rendeződése esetén az infúzió adagolását újra lehet kezdeni a megszakítást megelőzően elért sebesség 50%-ával. Az infúziós reakció tüneteinek elmaradása esetén az infúzió sebessége 30 percenként 50 mg/óra egységekkel növelhető. A következő ciklusban a Polivy-t 90 perces infúzióban adja be. Ha nem fordul elő infúziós reakció, a következő infúziók 30 perc alatt beadhatók. Minden ciklusban alkalmazzon premedikációt.
	4-es fokozatú infúzióval összefüggő reakció (IRR)	Azonnal állítsa le a Polivy infúziót. Adjon szupportív kezelést. Véglegesen hagyja abba le a Polivy-kezelést.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A 65 éves vagy annál idősebb betegeknél nem szükséges a Polivy adagjának módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A 30 ml/perc és annál magasabb kreatinin-clearance-szel (CrCl) rendelkező betegeknél nem szükséges a Polivy adagjának módosítása. A 30 ml/perc-nél alacsonyabb kreatinin-clearance-szel (CrCl) rendelkező betegeknél a korlátozottan rendelkezésre álló adatok miatt nem határozták meg az ajánlott adagot.

Májkárosodás

A Polivy alkalmazása kerülendő közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (a normálérték felső határának [ULN] 1,5-szeresét meghaladó bilirubinszint).

Nem szükséges a Polivy kezdő adagjának módosítása enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazás esetén (bilirubinszint magasabb mint az ULN, de alacsonyabb vagy egyenlő az ULN 1,5-szeresével; vagy az aszpartát-transzamináz [GOT{ASAT}] értéke magasabb mint az ULN értéke).

Az enyhe májkárosodásban szenvedő betegek (meghatározás szerint az GOT vagy az GPT{ALAT} érték magasabb mint az ULN 1,0-2,5-szerese vagy az összbilirubin szintje magasabb mint az ULN 1,0-1,5-szerese) vizsgált populációjában a nem konjugált MMAE expozíciója maximum 40%-kal növekedett, melyet nem tartottak klinikailag jelentősnek.

Gyermekek és serdülők

A biztonságosságot és hatásosságot gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Polivy intravénásan alkalmazandó.

A Polivy kezdő adagját 90 perces intravénás infúzióként kell beadni. A betegeket az infúzió beadása alatt és a kezdő adag beadását követően még legalább 90 percig monitorozni kell az infúziós/túlérzékenységi reakciók megfigyelésére.

Amennyiben az előző infúziót a beteg jól tolerálta, a Polivy következő adagját már 30 perces infúzióként is be lehet adni és a betegeket az infúzió beadása alatt és az infúzió befejezését követően még legalább 30 percig megfigyelés alatt kell tartani.

A Polivy feloldását és hígítását aseptikus körülmények között, egészségügyi szakember felügyelete mellett kell végezni. A Polivy-t intravénás infúzió formájában kell beadni, steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötő-képességű, beépített vagy kiegészítő (0,2 vagy 0,22 mikrométeres pórusméretű) szűrővel és katéterrel ellátott, kizárólag erre a célra használt infúziós szereléken keresztül. A Polivy-t intravénás lökés- vagy bolus-injekció formájában tilos beadni!

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A készítmény kezelése és beadása során betartandó óvintézkedések

A Polivy egy citotoxikus komponenst tartalmaz amely kovalens kötéssel kapcsolódik a monoklonális antitesthez.

A megfelelő gyógyszerkezelésre és megsemmisítésre vonatkozó utasítások szerint kell eljárni (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos aktív fertőzések (lásd 4.4-es pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát a beteg orvosi dokumentációjában egyértelműen kell feltüntetni.

Myelosuppressio

A Polivy-val kezelt betegeknél már a kezelés első ciklusa alatt súlyos neutropeniáról, valamint lázas neutropeniáról számoltak be. A klinikai fejlesztés során szükség volt profilaktikus granulocita kolónia-stimuláló faktor (G-CSF) alkalmazására, ezért ennek alkalmazása megfontolandó. 3-as vagy 4-es fokozatú thrombocytopenia vagy anaemia is előfordulhat a Polivy-kezelés során. A Polivy minden egyes adagjának beadása előtt szükséges a teljes vérkép ellenőrzése. Azoknál a betegeknél, akiknél 3-as vagy 4-es fokozatú neutropenia és/vagy thrombocytopenia fordul elő, megfontolandó a laboratóriumi ellenőrző vizsgálatok gyakoribb elvégzése és/vagy a Polivy-kezelés elhalasztása vagy leállítása (lásd 4.2 pont).

Perifériás neuropathia (PN)

A Polivy-vel kezelt betegeknél már a kezelés első ciklusa alatt PN-ről számoltak be, további dózisok alkalmazásával a kockázat fokozódik. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés előtt már fennáll a PN, ennek az állapotnak a romlását tapasztalhatják. A Polivy-kezeléssel összefüggésben jelentett PN többnyire perifériás szenzoros neuropathia. Azonban jelentettek motoros és szenzomotoros PN eseteket is. A betegeket figyelemmel kell kísérni, hogy jelentkeznek-e náluk a PN tünetei, mint például a hypaesthesia, hyperesthesia, paraesthesia, dysaesthesia, neuropathiás fájdalom, égő érzés, izomgyengeség vagy járászavar. Azoknál a betegeknél, akiknél PN alakul ki vagy meglévő neuropathiájuk romlik, szükség lehet a Polivy-kezelés elhalasztására, adagjának csökkentésére vagy leállítására (lásd 4.2 pont).

Fertőzések

Súlyos, életveszélyes vagy halálos kimenetelű fertőzéseket, köztük opportunist fertőzéseket, például tüdőgyulladást (beleértve a *pneumocystis jirovecii* és más gombás fertőzések által okozott tüdőgyulladást), bacteraemiát, sepsist, herpes fertőzést és cytomegalovírus-fertőzést jelentettek a Polivy-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A látens fertőzések reaktivációját is jelentették. A kezelés során a betegek szoros megfigyelése szükséges a bakteriális, gombás vagy vírusfertőzések jeleinek felismerésére, és annak érdekében, hogy a betegek a jelek és a tünetek megjelenése esetén forduljanak orvoshoz. Meg kell fontolni anti-infektív gyógyszerek profilaktikus adását a Polivy-kezelés teljes időtartamára. A Polivy nem alkalmazható súlyos, aktív fertőzés esetén. A Polivy-kezelést és bármilyen egyidejűleg alkalmazott kemoterápiás kezelést le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél súlyos fertőzések alakulnak ki.

Humán immundeficiencia-vírus (HIV)

HIV fertőzött betegeknél a Polivy-t nem értékelték. A CYP3A-inhibitorokkal való együttes alkalmazásról lásd a 4.5-ös pontot.

Immunizálás

A kezeléssel egyidejűleg élő vagy attenuált kórokozót tartalmazó oltóanyag nem adható. Nem végeztek vizsgálatokat olyan betegekkal, akik a kezelést megelőzően élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat kaptak.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

A Polivy-kezelés során PML előfordulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A betegek szoros monitorozása szükséges a PML-re utaló minden új vagy súlyosbodó neurológiai, kognitív vagy viselkedésbeli változás megfigyelése céljából. A Polivy-kezelést és bármilyen egyidejűleg alkalmazott kemoterápiás kezelést fel kell függeszteni, ha fennáll a PML gyanúja, és a kezeléseket véglegesen le kell állítani, ha a diagnózis megerősítést nyer.

Tumor lízis szindróma (TLS)

A TLS fokozott kockázata áll fenn azoknál a betegnél, akiknél nagy a tumor tömege és gyorsan proliferál a daganat. A Polivy-kezelés megkezdése előtt a helyi irányelveknek megfelelően meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket/profilaxist. A betegek szoros monitorozása szükséges a Polivy-kezelés során a TLS tüneteire vonatkozóan.

Infúziós reakciók (IRRs)

A Polivy IRR-eket okoz, beleértve súlyos eseteket is. Késői IRR-ek fordultak elő Polivy-kezelés után, az infúzió beadását követő 24 óra múlva. Antihisztamint és lázcsillapítót kell alkalmazni a Polivy adagolása előtt, és szorosan monitorozni a beteg állapotát az infúzió teljes ideje során. Ha IRR

jelentkezik, az infúziót le kell állítani a megfelelő orvosi ellátást biztosítani a beteg számára (lásd 4.2 pont).

Embryofoetalis toxicitás

Hatásmechanizmusa és a nem-klinikai vizsgálatok alapján a Polivy terhes nőknél alkalmazva károsíthatja a magzatot (lásd 5.3 pont). A terhes nőt tájékoztatni kell a magzatot érintő kockázatról.

A fogamzóképes korú nőbetegeknek azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást a Polivy-kezelés ideje alatt és a Polivy utolsó adagjának beadását követően még legalább 9 hónapig (lásd 4.6 pont). Azoknak a férfi betegeknek, akiknek fogamzóképes korú női partnerei vannak, azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást a Polivy-kezelés ideje alatt és a Polivy utolsó adagjának beadását követően még legalább 6 hónapig (lásd 4.6 pont).

Termékenység

Nem-klinikai vizsgálatokban a polatuzumab-vedotin heretoxicitása igazolódott, illetve a férfi reprodukciós funkciót és termékenységet károsíthatta (lásd 5.3 pont). Ezért a Polivy-vel kezelt férfiaknak azt kell tanácsolni, hogy a kezelés előtt vetessenek le spermamintát, melyet megfelelően/szakszerűen kell eltárolni. Ezért a Polivy-vel kezelt férfiak figyelmét fel kell hívni arra, hogy gondoskodjanak a kezelés előtt spermaminta levételéről és tárolásáról.

Idősek

A GO39942 vizsgálatban a Polivy-t és R-CHP-t kombinált kombinációban kapott 435, korábban nem kezelt DLBCL-ben szenvedő beteg közül 227 (52,2%) volt 65 éves vagy annál idősebb korú. A 65 éves vagy annál idősebb betegeknél a súlyos mellékhatások incidenciája 39,2% volt, míg a 65 év alatti betegeknél 28,4%. Az R-CHOP kezelési karon az idős betegeknél hasonló volt a súlyos mellékhatások incidenciája.

A GO29365 vizsgálatban a korábban már kezelt 151 DLBCL-ben szenvedő betegből a Polivy-t kombinációban bendamuszttinnal és rituximabbal (BR) kapók közül 103 (68%) volt 65 éves vagy annál idősebb korú. A 65 éves vagy annál idősebb betegeknél hasonló volt a súlyos mellékhatások incidenciája (55%), mint a 65 év alatti betegeknél (56%). A Polivy klinikai vizsgálataiba nem voltak be elegendő számú 65 éves és annál idősebb beteget ahhoz, hogy meghatározható legyen, hogy máshogy reagálnak-e, mint a fiatalabb betegek.

Hepatotoxicitás

A Polivy-vel kezelt betegeknél hepatotoxicitás súlyos esetei fordultak elő, melyek összefüggésben voltak a hepatocellularis károsodással, beleértve a transzaminázszint- és/vagy bilirubinszint-emelkedést (lásd 4.8 pont). A már fennálló májbetegség, az emelkedett kiindulási májenzimszintek és más gyógyszerek egyidejű alkalmazása fokozhatja ennek kockázatát. A májenzim- és bilirubinszinteket ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont).

Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer adagonként kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz, azaz lényegében „nátriummentes”.

Ez a gyógyszer poliszorbát 20-at tartalmaz. A Polivy 30 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 1,8 mg poliszorbát 20-at tartalmaz injekciós üvegenként. A Polivy 140 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 8,4 mg poliszorbát 20-at tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel 1,2 mg/ml-nek. A poliszorbát 20 allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A polatuzumab-vedotin-nal nem végeztek humán, célzott, gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatokat.

Gyógyszerkölsönhatások egyidejűleg alkalmazott CYP3A4-inhibitor-, szubsztrát-, vagy-induktor-gyógyszerekkel illetve egyidejűleg alkalmazott P-gp-inhibitorokkal

A MMAE polatuzumab-vedotinból történő felszabadulásának fiziológiai alapú farmakokinetikai (PBPK) modell szimulációi alapján az erős CYP3A4- és P-gp-inhibitorok (pl. ketokonazol) 48%-kal növelhetik a nem konjugált MMAE koncentráció-idő görbe alatti területét (AUC). Elővigyázatosság szükséges a CYP3A4-inhibitorokkal való egyidejű alkalmazás esetén. Az erős CYP3A-inhibitorokkal (pl. boceprevir, klaritromicin, kobicisztát, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, pozakonazol, ritonavir, szakinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol) egyidejűleg kezelt betegek szorosabb ellenőrzése szükséges a toxicitás jeleinek megfigyelésére.

A nem konjugált MMAE várhatóan nem befolyásolja az egyidejűleg alkalmazott CYP3A4-szubsztrát gyógyszerek (pl. midazolám) AUC értékét.

Az erős CYP3A4-induktorok (pl. rifampicin, karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) csökkenthetik a nem konjugált MMAE expozícióját.

Gyógyszerkölsönhatások a polatuzumab-vedotinnal kombinációban alkalmazott rituximabbal, bendamuszttal, ciklofoszfamiddal és doxorubicinnel

A rituximab, bendamusztn, ciklofoszfamid és doxorubicin farmakokinetikáját (PK) nem befolyásolja az egyidejűleg alkalmazott polatuzumab-vedotin. Populációs farmakokinetikai analízis alapján a rituximab egyidejű alkalmazása összefüggésben van az antitest-konjugált MMAE (acMMAE) plazma AUC értékének 24%-os emelkedésével és a nem konjugált MMAE plazma AUC értékének 37%-os csökkenésével. A Polivy plusz R-CHP esetében az acMMAE és a nem konjugált MMAE plazma AUC értékei összhangban vannak a Polivy-vel végzett egyéb vizsgálatokkal. Az adag módosítása nem szükséges.

A bendamusztn nem befolyásolja az acMMAE és a nem konjugált MMAE plazma AUC értékét.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Nők

A fogamzóképes korú nőbetegeknek azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást a polatuzumab-vedotin-kezelés alatt és az utolsó adag beadását követően még legalább 9 hónapig.

Férfiak

Azoknak a férfi betegeknek, akiknek fogamzóképes korú női partnere van, azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást a polatuzumab-vedotin-kezelés alatt és az utolsó adag beadását követően még legalább 6 hónapig.

Terhesség

A Polivy terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Az állatokon végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A hatásmechanizmus és a nem-klinikai vizsgálatok alapján a polatuzumab-vedotin ártalmas lehet a magzatra terhes nőknél történő alkalmazás esetén. A fogamzóképes korú nőbetegeknél a terhességi státuszt ellenőrizni kell a kezelés megkezdése előtt. A Polivy alkalmazása terhesség alatt és fogamzóképes korú, de fogamzásgátlást nem alkalmazó nőknél nem javasolt, kivéve, ha az anyára vonatkozó várható előny nagyobb, mint a magzatot érintő várható kockázat.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a polatuzumab-vedotin vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált gyermekekre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Polivy-kezelés ideje alatt és az utolsó dózis beadását követően még legalább 3 hónapig a nőknek abba kell hagyniuk a szoptatást.

Termékenység

Nem-klinikai vizsgálatokban a polatuzumab-vedotin heretoxicitása igazolódott, illetve a férfi reprodukciós funkciót és termékenységet károsíthatta (lásd 5.3 pont).

Ezért azoknak a férfiaknak, akiket ezzel a gyógyszerrel kezelnek, azt kell tanácsolni, hogy a kezelés előtt vetessenek le spermamintát, melyet megfelelően/szakszerűen kell eltárolni. A Polivy-kezelésben részesülő férfiaknak azt kell tanácsolni, hogy tartózkodjanak a gyermeknemzéstől a kezelés ideje alatt illetve az utolsó dózis beadását követően még legalább 6 hónapig.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Polivy kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Polivy-kezelés során IRR-ek, PN, fáradtság és szédülés fordulhatnak elő (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A GO39942 (POLARIX) vizsgálatban 435 betegnél értékelték a Polivy biztonságosságát. A 4.8. pontban leírt mellékhatásokat azonosították:

- a GO39942 (POLARIX) pivotális klinikai vizsgálatból származó, korábban nem kezelt DLBCL-ben szenvedő betegek kezelése és követése során, akik Polivy plusz R-CHP-t (n=435) vagy R-CHOP-ot (n=438) kaptak. A Polivy plusz R-CHP csoportban 91,7% kapott 6 cikluson át Polivy-t, míg az R-CHOP csoportban a betegek 88,5%-a kapott 6 cikluson át vinkrisztint.

Polivy plusz R-CHP-vel kezelt, korábban nem kezelt, DLBCL-ben szenvedő betegeknel:

- A korábban nem kezelt DLBCL miatt Polivy plusz R-CHP-vel kezelt betegeknel a leggyakrabban ($\geq 30\%$) jelentett mellékhatások (ADR) a perifériás neuropathia (52,9%), a hányinger (41,6%), a neutropenia (38,4%) és a hasmenés (30,8%) voltak.
- A Polivy plusz R-CHP-vel kezelt betegek 24,1%-ánál jelentettek súlyos mellékhatásokat.
- A leggyakoribb súlyos mellékhatások, amelyekről a betegek $\geq 5\%$ -ánál számoltak be, a lázas neutropenia (10,6%) és a tüdőgyulladás (5,3%) voltak.
- A Polivy plusz R-CHP-vel kezelt betegek több mint 1%-ánál a kezelés megszakítását indikáló mellékhatás a pneumonia volt (1,1%).

A GO29365 vizsgálatban 151 betegnél értékelték a Polivy biztonságosságát. A 4.8. pontban leírt mellékhatásokat

- korábban kezelt DLBCL-betegek (n=151) GO29365 pivotális klinikai vizsgálatban való kezelése és nyomon követése során azonosították. Ez magában foglalja a run-in fázisban lévő betegeket (n=6), a randomizált betegeket (n=39) és a kiterjesztett kohorsz betegeket (n=106) akik Polivy + BR-t kaptak, összehasonlítva a csak BR kezelésben részesülő, randomizált betegekkel (n=39). A kezelési karokon a betegeknel a medián ciklusszám 5 volt, míg a komparátor karon a randomizált betegeknel a medián ciklusszám 3 volt.

Korábban kezelt, DLBCL-ben szenvedő betegeknel, akiket Polivy és BR kombinációjával kezeltek:

- A korábban kezelt, DLBCL-ben szenvedő, Polivy-t és BR-t kapó betegeknel a leggyakrabban ($\geq 30\%$) jelentett mellékhatások (minden fokozat) a következők voltak: neutropenia (45,7%), diarrhoea (35,8%), hányinger (33,1%), thrombocytopenia (32,5%), anaemia (31,8%) és perifériás neuropathia (30,5%).

- A Polivy és BR kombinációjával kezelt betegek 41,7%-ánál jelentettek súlyos nemkívánt reakciókat.
- A betegek több mint 5%-ánál jelentett, leggyakoribb súlyos mellékhatások a lázas neutropenia (10,6%), sepsis (9,9%), pneumonia (8,6%) és láz (7,9%) voltak.
- A Polivy és BR kombinációjával kezelt betegek több mint 5%-ánál a thrombocytopenia (7,9%) volt a kezelés leállításához vezető mellékhatás.

A klinikai vizsgálatokban megfigyelt gyógyszer mellékhatások (ADRs) táblázatos listája

A Polivy-val kezelt 586 betegnél fellépő mellékhatásokat a 4. táblázat mutatja be. A gyógyszer mellékhatások az alábbi táblázatban MedDRA szervrendszer (System Organ Class – SOC) és gyakorisági kategóriák szerint csoportosítva kerülnek felsorolásra. Az egyes gyógyszer mellékhatások esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megállapodás szerint kerül megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

4. táblázat A Polivy-val kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatok során fellépő mellékhatások táblázatos listája

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori	pneumonia ^a , felső légúti fertőzés
Gyakori	sepsis ^a , herpes vírus fertőzés ^a , cytomegalovírus fertőzés, húgyúti fertőzés ^c
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	lázas neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia, anaemia, leukopenia
Gyakori	lymphopenia, pancytopenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hypokalaemia, étvágycsökkenés
Gyakori	hypocalcaemia, hypalbuminaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	perifériás neuropathia
Gyakori	szédülés
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori	homályos látás ^b
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	köhögés
Gyakori	pneumonitis, dyspnoea ^c
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hasmenés, hányinger, székrekedés, hányás, mucositis ^c , hasi fájdalom
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	alopecia ^c
Gyakori	viszketés, bőrfertőzések ^c , bőrkiütés ^c , bőrszárazság ^c

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	arthralgia, myalgia ^c
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	láz, fáradtság, asthenia
Gyakori	perifériás ödéma ^c , hidegrázás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	testtömegcsökkenés
Gyakori	transzamináz-szint emelkedés, lipáz-szint növekedés ^b , hypophosphataemia
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Nagyon gyakori	infúziós reakció

^a Halálos kimenetelű mellékhatás

^b Csak a relapszusos vagy a kezelésre refrakter DLBCL-ben szenvedő betegek esetében megfigyelt mellékhatások.

^c Csak a korábban nem kezelt DLBCL-ben szenvedő betegeknél megfigyelt mellékhatások.

A felsorolt mellékhatásokat mind a korábban nem kezelt DLBCL-ben szenvedő betegeknél, mind a relapszusos vagy a kezelésre refrakter DLBCL-ben szenvedő betegek esetében megfigyelték, kivéve, ahol ezt lábjegyzet jelzi. Ritka és nagyon ritka gyógyszermellékhatások nem voltak.

A kiválasztott gyógyszer-mellékhatások leírása

Myelosuppressio

A GO39942 (POLARIX) placebo-kontrollos vizsgálatban a Polivy + R-CHP karon a betegek 0,5%-a hagyta abba a vizsgálatot neutropenia miatt. Az R-CHOP karon egyetlen beteg sem hagyta abba a vizsgálatot neutropenia miatt. A Polivy + R-CHP karon a betegek 0,2%-ánál trombocitopénias események vezettek a vizsgálati kezelés megszakításához, míg az R-CHOP karon egyetlen beteg sem hagyta abba a kezelést. Egyetlen beteg sem hagyta abba a kezelést anaemia miatt sem a Polivy + R-CHP karon, sem az R-CHOP karon.

A GO29365 nyílt vizsgálatban neutropenia miatt a Polivy + BR karokon a betegek 4%-ánál állították le a Polivy-kezelést, míg a BR karon a betegek 2,6%-ánál állították le a BR-kezelést.

Thrombocytopenia esetei a Polivy + BR karokon a betegek 7,9%-ánál, míg a BR karon a betegek 5,1%-ánál vezettek a kezelés leállításához. Anaemia miatt egy betegnél sem állították le a kezelést sem a Polivy + BR karokon, sem a BR karon. A Polivy + BR karokon a betegek 40,4%-ánál, 25,8%-ánál, illetve 12,6%-ánál jelentettek 3. vagy magasabb fokú neutropeniát, trombocytopeniát és anaemiát.

Perifériás neuropathia (PN)

A GO39942 (POLARIX) placebo-kontrollos vizsgálatban a Polivy + R-CHP karon a betegek 39,1%-ánál, 12,2%-ánál, illetve 1,6%-ánál jelentettek 1., 2. és 3. fokozatú PN-t. Az R-CHOP karon a betegek 37,2%-ánál, 15,5%-ánál, illetve 1,1%-ánál jelentettek 1., 2. és 3. fokozatú PN eseményeket. Sem a Polivy + R-CHP karon, sem az R-CHOP karon nem jelentettek 4-5. fokozatú PN eseményt. A Polivy + R-CHP karon a betegek 0,7%-a hagyta abba a vizsgálatot PN miatt, szemben az R-CHOP karon tapasztalt 2,3%-kal. A Polivy + R-CHP karon betegek 4,6%-ánál csökkentették a vizsgálati kezelés dózisát PN miatt, míg az R-CHOP karon ez az arány 8,2% volt. A Polivy + R-CHP karon az első PN esemény megjelenéséig eltelt idő mediánja 2,27 hónap, míg az R-CHOP karon 1,87 hónap volt. A PN események a betegek 57,8%-ánál szűntek meg a Polivy + R-CHP karon a klinikai határnapig, míg az R-CHOP-karon 66,9%-uknál. A perifériás neuropathia megszűnéséig eltelt idő mediánja a Polivy + R-CHP karon 4,04 hónap, míg az R-CHOP karon 4,6 hónap volt.

A GO29365 nyílt vizsgálatban a Polivy + BR karokon a betegek 15,9%-ánál jelentettek 1. fokozatú PN-t, illetve 12,6%-ánál 2. fokozatú PN-t. A BR karon a betegek 2,6%-ánál, illetve 5,1%-ánál jelentettek 1. és 2. fokozatú PN eseményeket. A Polivy + BR karokon egy 3-as fokozatú PN eseményt jelentettek, míg a BR karon nem jelentettek PN eseményt. Sem a Polivy + BR karokon, sem a BR karon nem jelentettek 4-5-ös fokozatú PN eseményeket. PN előfordulása miatt a betegek 2,6%-ánál állították le a Polivy-kezelést, és a betegek 2,0%-ánál csökkentették a Polivy adagját. A BR karon egyetlen betegnél sem állították le a kezelést, vagy csökkentették a gyógyszer adagját PN előfordulása miatt. A Polivy + BR karokon az első PN-es esemény megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,6 hónap volt, és a PN-es eseményeket mutató betegek 39,1%-ánál jelentették az állapot rendeződését.

Fertőzések

A GO39942 (POLARIX) placebo-kontrollos vizsgálatban a Polivy + R-CHP karon a betegek 49,7%-ánál, míg az R-CHOP karon a betegek 42,7%-ánál jelentettek fertőzéseket, beleértve a tüdőgyulladást és más típusú fertőzéseket. A Polivy + R-CHP karon a betegek 14,0%-ánál, míg az R-CHOP karon a betegek 11,2%-ánál fordult elő 3-4. fokozatú fertőzés. A Polivy + R-CHP karon a betegek 14,0%-ánál jelentettek súlyos fertőzéseket, és a betegek 1,1%-ánál halálos kimenetelű fertőzéseket. Az R-CHOP karon a betegek 10,3%-ánál jelentettek súlyos fertőzéseket, és a betegek 1,4%-ánál halálos kimenetelű fertőzéseket. A Polivy + R-CHP karon 7 beteg (1,6%) szakította meg a kezelést fertőzés miatt, míg az R-CHOP karon 10 beteg (2,3%).

A GO29365 nyílt vizsgálatban fertőzéseket, beleértve a tüdőgyulladást és egyéb fertőzéseket jelentettek a Polivy + BR karokon a betegek 48,3%-ánál, míg a BR karon a betegek 51,3%-ánál. A Polivy + BR karokon súlyos fertőzéseket a betegek 27,2%-ánál, halálos kimenetelű fertőzéseket pedig a betegek 6,6%-ánál jelentettek. A BR karon súlyos fertőzéseket a betegek 30,8%-ánál, halálos kimenetelű fertőzéseket pedig a betegek 10,3%-ánál jelentettek. Fertőzés miatt a Polivy + BR karokon négy betegnél (2,6%), míg a BR karon két betegnél (5,1%) kellett a kezelést leállítani.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

A GO39942 (POLARIX) placebo-kontrollos vizsgálatban nem jelentettek PML esetet.

A GO29365 nyílt vizsgálatban egy PML eset fordult elő, egy Polivy, bendamuszтин és obinutuzumab kombinációjával kezelt betegnél, amely halálos kimenetelű volt. Ez a beteg korábban már három más terápiában részesült, beleértve az anti-CD20 antitest-kezelést is.

Hepatotoxicitás

A GO39942 (POLARIX) placebo-kontrollos vizsgálatban a Polivy + R-CHP karon a betegek 10,6%-ánál, az R-CHOP karon pedig a betegek 7,3%-ánál jelentettek hepatotoxicitást. A Polivy + R-CHP karon a legtöbb esemény 1-2. fokozatú volt (8,7%); 3. fokozatú eseményt a betegek 1,8%-ánál jelentettek. Nem volt 4. vagy 5. fokozatú esemény. Súlyos hepatotoxicitást 1 betegnél (0,2%) jelentettek, és az visszafordítható volt.

Egy másik vizsgálatban két esetben súlyos májkárosodást (hepatocellularis károsodás és steatosis hepatis) jelentettek, melyek reverzibilisek voltak.

Emésztőrendszeri toxicitás

A GO39942 (POLARIX) placebo-kontrollos vizsgálatban a Polivy + R-CHP karon a betegek 76,1%-ánál jelentettek emésztőrendszeri toxicitási eseményeket, míg az R-CHOP karon a betegek 71,9%-ánál. A legtöbb esemény 1-2. fokozatú volt, és a Polivy + R-CHP karon a betegek 9,7%-ánál jelentettek 3. fokozatú eseményeket, míg az R-CHOP karon a betegek 8,2%-ánál. A leggyakoribb emésztőrendszeri toxicitási események a hányinger és a hasmenés voltak.

A GO29365 nyílt vizsgálatban gastrointestinalis toxicitással kapcsolatos eseményeket a Polivy + BR karokon a betegek 72,8%-ánál, míg a BR karon a betegek 66,7%-ánál jelentettek. A legtöbb esemény 1-es - 2-es fokozatú volt, illetve 3-as - 4-es fokozatú eseményeket a Polivy + BR karokon a betegek 16,5%-ánál, míg a BR karon a betegek 12,9%-ánál jelentettek. A leggyakoribb emésztőrendszeri toxicitási események a hasmenés és a hányinger voltak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nincsenek tapasztalatok humán klinikai vizsgálatokból a túladagolásra vonatkozóan. Az eddig vizsgált legmagasabb dózis 2,4 mg/ttkg volt intravénás infúzió formájában beadva, amely a perifériás neuropathia esetek nagyobb gyakoriságával és súlyosságával járt együtt. Túladagolás esetén azonnal le kell állítani az infúzió adását és a beteget szorosan monitorozni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek; egyéb daganatellenes szerek; monoklonális antitestek
ATC kód: L01FX14

Hatásmechanizmus

A polatuzumab-vedotin egy célzottan a CD79b-hez kötődő antitest-gyógyszer konjugátum, amely egy potens mitózisgátló anyagot (monometil-aurisztatin E vagy MMAE) szállít elsősorban a B-sejtekhez, melynek eredményeként a malignus B-sejtek pusztulását okozza. A polatuzumab-vedotin molekula MMAE-ből és hozzá egy hasítható kovalens kötessel kapcsolódó humanizált G1 immunglobulin monoklonális antitestből áll. A monoklonális antitest erős affinitással és nagy szelektivitással kötődik a CD79b-hez, amely a B-sejt receptor sejtfeületi komponense. A CD79b expressziója a B-sejtvonal normál sejtjeire (a plazmasejtek kivételével) és a malignus B-sejtekre korlátozódik; a diffúz nagy B-sejtes lymphomasejtek >95%-ában expresszálódik. A CD79b-hez való kötődést követően a polatuzumab-vedotin gyorsan internalizálódik a sejtbe, és a kötés lizoszomális proteázok által történő hasításával lehetővé válik az MMAE intracelluláris felszabadulása. Az MMAE a mikrotubulusokhoz kötődve a sejtosztódás gátlásával és az apoptózis indukciójával az osztódó sejtek pusztulását idézi elő.

Farmakodinámiás hatások

Szív-elektrofiziológia

A polatuzumab-vedotin nem nyújtotta meg az átlag QTc intervallumot klinikailag releváns mértékben két olyan nyílt vizsgálat EKG adatai alapján, melyben olyan betegek vettek részt, akik korábban, az ajánlott adagolás szerinti kezelést kaptak B-sejtes malignus betegségekre.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Korábban nem kezelt DLBCL

A Polivy hatásosságát egy nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (POLARIX, GO39942) vizsgálták 879, korábban nem kezelt DLBCL-ben szenvedő betegnél.

Az alkalmas betegek életkora 18-80 év volt, IPI pontszámuk 2-5, ECOG teljesítményszatusuk 0-2. A szövettani típusok közé tartoztak a DLBCL (külön nem részletezett (NOS), az aktivált B-sejtes (ABC), a csíráközpontú B-sejtes (GCB), a HGBL (NOS, double-hit, triple-hit) és egyéb nagy B-sejtes lymphoma altípusok (EBV pozitív, T-sejtekben gazdag/hisztocitákban gazdag). A betegeknek nem volt ismert központi idegrendszeri limfómájuk vagy 1 fokozatnál súlyosabb perifériás neuropatiájuk.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták, hogy Polivy-t + R-CHP-t vagy R-CHOP-ot kapjanak hat 21 napos cikluson keresztül, amelyet két további rituximab-ciklus követett mindkét karon. A betegeket az IPI-pontszám (2 vagy 3-5), a terjedelmes betegség jelenléte vagy hiánya ($\geq 7,5$ cm-es elváltozás) és a földrajzi régió szerint rétegezték.

A Polivy-t az 1-6. ciklusok 1. napján 1,8 mg/ttkg adagban, intravénásan adták be. Az R-CHP-t vagy az R-CHOP-ot az 1-6. ciklusok 1. napjától kezdve adták, majd a 7-8. ciklusok 1. napján csak rituximabot adtak. Az adagolás az egyes kezelési karokon a következők szerint történt:

- Polivy + R-CHP kar: Polivy 1,8 mg/ttkg, rituximab 375 mg/m², ciklofoszfamid 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m² és prednizon 100 mg/nap, minden ciklus 1-5. napján, szájon át.
- R-CHOP kar: rituximab 375 mg/m², ciklofoszfamid 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vinkrisztin 1,4 mg/m² és prednizon 100 mg/nap, minden ciklus 1-5. napján, szájon át.

A két kezelési csoport általában kiegyensúlyozott volt a kiindulási demográfiai alapadatok és a betegség jellemzői tekintetében. A medián életkor 65 év volt (19-80 év közötti tartomány), a betegek 53,6%-a fehér bőrű és 53,8%-a férfi, 43,8%-nak volt nagytömegű betegsége, 38,0%-nak volt 2-es IPI-értéke, 62,0%-nak volt 3-5-ös IPI-értéke, és 88,7%-nak volt 3-as vagy 4-es stádiumú betegsége. A betegek többsége (84,2%) DLBCL-ben szenvedett (beleértve a NOS-t, ABC-t és GCB-t.)

211 beteg esetében nem jelentették a sejteredet (COO) eredményét. A COO értékelhető populációból (n=668) a betegek 33,1%-ának ABC-jellegű DLBCL-je, 52,7%-ának pedig GCB-jellegű DLBCL-je volt a génexpressziós profilok alapján.

A vizsgálat elsődleges végpontja a vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés volt. A követés medián időtartama 28,2 hónap volt. A hatásossági eredményeket az 5. táblázat és az 1. ábra foglalja össze.

5. táblázat A GO39942 (POLARIX) vizsgálat hatásosságának összefoglalása korábban kezelt DLBCL-ben szenvedő betegek esetében

	Polivy + R-CHP n=440	R-CHOP n=439
<i>Elsődleges végpont</i>		
Progressziómentes túlélés ^{1,*}		
Az eseményekkel érintett betegek száma (%)	107 (24,3%)	134 (30,5%)
HR (95%-os CI)	0,73 [0,57, 0,95]	
p-érték ^{3,**}	0,0177	
2 éves PFS becslés (%)	76,7	70,2
[95%-os CI]	[72.65, 80.76]	[65.80, 74.61]
<i>Főbb másodlagos végpontok</i>		
Eseménymentes túlélés (EFS _{eff}) ¹		
Az eseménnyel érintett betegek száma (%)	112 (25,5%)	138 (31,4%)
HR [95%-os CI]	0,75 [0,58, 0,96]	
p-érték ^{3,**}	0,0244	

	Polivy + R-CHP n=440	R-CHOP n=439
Objektív válaszarány (ORR) a kezelés végén ²		
Válaszadók (%) (CR, PR)	376 (85,5%)	368 (83,8%)
Különbség a válaszádsai arányban (%) [95%-os CI]	1,63 [-3,32, 6,57]	
Teljes válaszádsai arány (CR) (%) ^{2,*}		
Válaszadók (%)	343 (78,0%)	325 (74,0%)
Különbség a válaszádsai arányban (%) [95%-os CI]	3,92 [-1,89, 9,70]	
Részleges válasz (%) (PR)	33 (7,5%)	43 (9,8%)
95%-os CI Clopper-Pearson	[5,22, 10,37]	[7,18, 12,97]

INV: vizsgáló; BICR: Vak független központi felülvizsgálat; CI: konfidencia-intervallum; HR: kockázati arány; PFS: progressziómentes túlélés; EFSeff: eseménymentes túlélési hatásosság; a hatásosságra visszavezethető EFS-események tükrözésére használták, és a randomizálástól az alábbiak bármelyikének legkorábbi bekövetkezéséig eltelt időként határozták meg: a betegség progressziója/relapszus, bármilyen okból bekövetkező halálozás, a vizsgáló által meghatározott, a betegség progressziójától/relapszustól eltérő elsődleges hatásossági ok, amely a nem protokoll által meghatározott limfómaellenes kezelés (NALT) megkezdéséhez vezetett, ha a kezelés befejezése után biopsziát végeztek, és az reziduális betegségre utalva pozitív volt, függetlenül attól, hogy a NALT-ot megkezdtek-e vagy sem; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1) INV-értékelt

2) BICR-értékelt

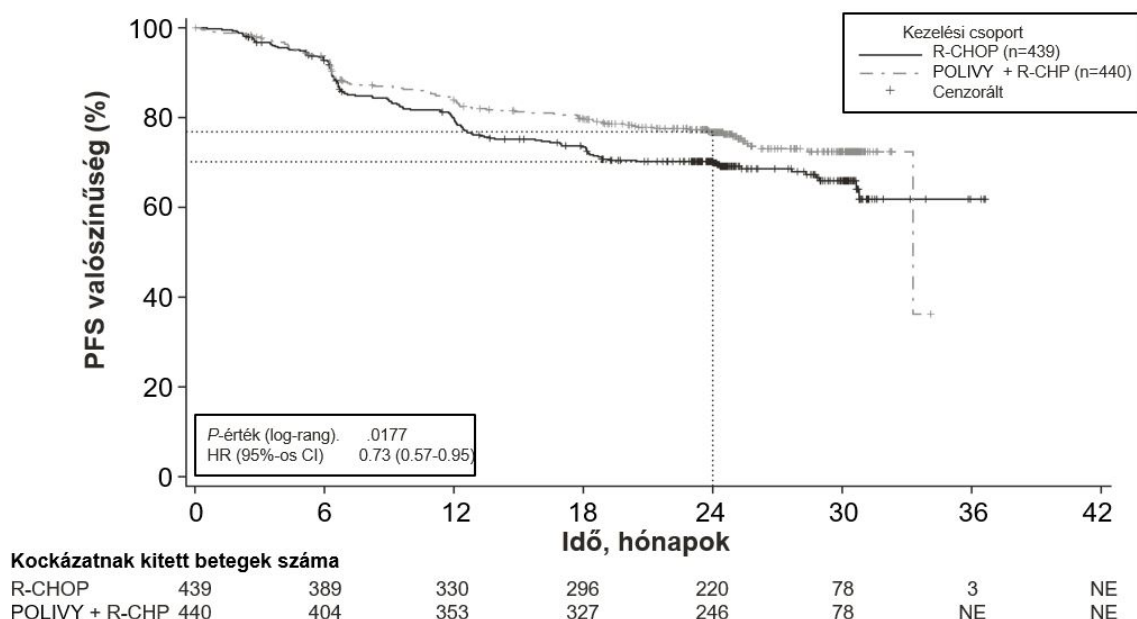
3) Log-rang próba, rétegezett

*Lugano 2014 válasz kritériumok szerint

** Rétegezve IPI szerint (2 vagy 3-5), nagytömegű betegség jelenléte vagy hiánya, földrajzi elhelyezkedés szerint

Az interim analízis során az OS kulcsfontosságú másodlagos végpontja éretlen volt, és statisztikailag nem különbözött [rétegett kockázati arány 0,94 (95%-os CI, 0,65, 1,37); p=0,7524].

1 ábra Az INV által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) Kaplan Meier-görbéje a GO39942 (POLARIX) vizsgálatban



Relapszusos vagy a kezelésre refrakter DLBCL

A Polivy hatásosságát egy nemzetközi, multicentrikus, nyílt vizsgálatban (GO29365) értékelték, amely egy 80, korábban már kezelésben részesült DLBCL-ben szenvedő betegből álló randomizált kohorszt foglalt magában. A betegeket 1:1 arányban randomizálták a Polivy és BR kombinációs kezelésre vagy önmagában adott BR kezelésre, hat 21 napos cikluson keresztül. A betegeket az utolsó korábbi kezelésre adott terápiás válasz időtartama (≤ 12 hónap vagy >12 hónap) alapján stratifikálták.

Azok a betegek voltak beválaszthatók a vizsgálatba, akik nem voltak alkalmasak autológ hemopoetikus őssejt-transzplantációra (HSCT), és legalább egy korábbi szisztémás kemoterápiás kezelést követően betegségükben relapszus következett be vagy betegségük a kezelésre nem reagált. Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akik a kezelés megkezdése előtt allogén HSCT-n estek át, vagy akiknél korábban központi idegrendszeri lymphoma, transzformált indolens lymphoma, 3b stádiumú follicularis lymphoma, jelentős kardiovaszkuláris vagy tüdőbetegség, aktív fertőzések, $2,5 \times \text{ULN}$ -t meghaladó SGOT (ASAT) vagy alanin-transzamináz (SGPT [ALAT]) szint vagy $1,5 \times \text{ULN}$ értékű vagy azt meghaladó összbilirubin szint, $1,5 \times \text{ULN}$ -nél magasabb értékű kreatinin szint (vagy $\text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$) fordult elő, kivéve, ha ezek a lymphoma alaptergéséggel függtek össze.

A Polivy-t intravénásan alkalmazták az 1. ciklus 2. napján és a 2.-6. ciklusok 1. napján, $1,8 \text{ mg/ttkg}$ dózisban. A bendamustint intravénásan alkalmazták naponta, az 1. ciklus 2. és 3. napján és a 2.-6. ciklusok 1. és 2. napján, 90 mg/m^2 dózisban. A rituximabot az 1.-6. ciklusok 1. napján, 375 mg/m^2 dózisban alkalmazták.

A 80, Polivy + BR-kezelésre (n=40) vagy önmagában adott BR kezelésre (n=40) randomizált beteg többsége fehér bőrű (71%) és férfi (66%) volt. A medián életkor 69 év (tartomány: 30-86 év) volt. A 80 betegből 64 betegnek (80%) az ECOG teljesítménystátusz (PS) pontszáma 0-1 közötti volt, és 14 betegnek (18%) az ECOG PS pontszáma 2 volt. A betegek többsége (98%) az ún. külön nem részletezett (not otherwise specified - NOS) DLBCL-ben szenvedett. Összességében a betegek 48%-ánál aktivált B-sejtes (activated B-cell – ABC) DLBCL és 40%-uknál germinatív centrum B-sejtes (germinal center B-cell like – GCB) DLBCL állt fenn. Az életkor (40%), a mentő (salvage) terápiára adott nem kielégítő válasz (26%) és a korábbi autológ őssejt transzplantáció sikertelensége (20%) voltak azok az elsődleges okok, amelyek miatt a betegek nem voltak alkalmasak a HSCT-re. A

korábbi kezelések medián száma 2 (tartomány: 1–7) volt; a betegek 29%-a (n=23) egy korábbi kezelésben, 25%-a (n=20) 2 korábbi kezelésben, 46%-a (n=37) pedig 3 vagy több korábbi kezelésben részesült. A randomizált fázis II vizsgálat polatuzumab-vedotin + BR-kezelési karján egy beteg kivételével senki sem kapott korábban bendamusztiin-kezelést. A betegek 80%-ának volt refrakter betegsége. Azoknál a betegeknél, akik polatuzumab-vedotin + BR-t kaptak és a CD3+ limfocitaszámot értékelték, az abszolút CD3+ limfocitaszám nagyobb volt 200 sejt/mikroliternél a kezelés előtt vizsgált betegek 95%-ánál (n=134), a kezelés végén a betegek 79%-ánál (n=72), illetve 6 hónappal a kezelés vége után vizsgált betegek 83%-ánál (n=18).

A vizsgálat elsődleges végpontja a független értékelő bizottság (Independent Review Committee – IRC) által értékelt PET-CT alapján adott teljes válaszreakció (complete response – CR) aránya volt a kezelés végén (6-8 héttel a 6. ciklus 1. napja vagy az utolsó vizsgálati kezelés után).

6. táblázat A GO29365 vizsgálatból származó, korábban már kezelésben részesült DLBCL-ben szenvedő betegekre vonatkozó hatásossági adatok összefoglalása

	Polivy + bendamuszтин + rituximab n = 40	Bendamuszтин + rituximab n = 40
	Medián megfigyelési időszak 22 hónap	
Elsődleges végpont		
Teljes válaszarány* (IRC által értékelt) a kezelés végén**		
Válaszadók (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Különbség a válaszarány tekintetében (%) [95%-os CI]	22,5 [2,6; 40,2]	
p-érték (CMH khi-négyzet próba***)	0,0261	
Fő másodlagos és feltáráó végpontok		
Terápiás válasz időtartama (INV által értékelt)		
Az analízisbe bevont betegek száma	28	13
Eseményt mutató betegek száma (%)	17 (60,7)	11 (84,6)
Medián DOR (95%-os CI), hónap	10,3 (5,6; NÉ)	4,1 (2,6; 12,7)
HR [95%-os CI]	0,44 [0,20; 0,95]	
p-érték (log-rang próba, rétegzett***)	0,0321	
Összesített válaszarány* (INV által értékelt) a kezelés végén**		
Válaszadók (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Különbség a válaszarány tekintetében (%) [95%-os CI]	30,0 [9,5; 47,4]	
p-érték (CMH khi-négyzet próba***)	0,0036	
Teljes válasz (%) (CR)	17 (42,5)	6 (15,0)
Különbség a válaszarány tekintetében (%) [95%-os CI]	27,5 [7,7; 44,7]	
p-érték (CMH khi-négyzet próba***)	0,0061	
Részleges válasz (%) (PR)	2 (5,0)	1 (2,5)
95%-os CI Clopper-Pearson	[0,6; 16,9]	[0,06; 13,2]
Legjobb összesített válaszarány* (INV által értékelt)		
Kezelésre reagálók (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Különbség a válaszarány tekintetében (%) [95%-os CI]	37,5 [15,6; 54,7]	
Teljes válasz (%) (CR)	23 (57,5)	8 (20,0)
95%-os CI Clopper-Pearson	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]
Részleges válasz (%) (PR)	5 (12,5)	5 (12,5)
95%-os CI Clopper-Pearson	[4,2; 26,8]	[4,2; 26,8]

CI: konfidenciaintervallum; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: teljes válasz; DOR: válasz hossza; HR: relatív házárd; INV: vizsgálóorvos; IRC: független értékelő bizottság; NE: nem értékelhető; PR: részleges válasz

* A módosított 2014-es Lugano kritériumoknak megfelelően: A PET-CT CR igazolásához a csontvelő vizsgálata szükséges. A PET-CT kritériumoknak és CT kritériumoknak egyaránt megfelelő PET-CT PR szükséges.

** 6-8 héttel a 6. ciklus 1. napja vagy az utolsó vizsgálati kezelés után

*** A korábbi kezelésre adott terápiás válasz időtartama alapján stratifikálva (≤12 hónap vagy >12 hónap) alapján

A teljes túlélés (OS) egy olyan feltáráó végpont volt, melyben az 1-es típusú hibát nem ellenőrizték. A medián teljes túlélés a Polivy + BR karon 12,4 hónap (95%-os CI: 9,0, nem értékelhető), míg a kontroll karon 4,7 hónap (95%-os CI: 3,7; 8,3) volt. A korrigálatlan becslés a teljes túlélés relatív házárdra 0,42 volt. Amikor az alap kovariánsok befolyásoló hatásai is beszámításra kerültek, a teljes túlélés relatív házárd korrigálásra került, így értéke 0,59. A kovariánsok között volt az elsődleges refrakter státusz, a megelőző kezelések száma, a Nemzetközi prognosztikai index (International Prognostic Index), és a korábbi összejt transzplantáció.

A vizsgálok által értékelt progresszió mentes túlélés (PFS) egy feltárási végpont volt, melyben az 1-es típusú hibát nem ellenőrizték. A progresszió mentes túlélés medián értéke a Polivy + BR karon 7,6 hónap (95%-os CI: 6,0; 17,0), míg a kontroll karon 2,0 hónap (95%-os CI: 1,5; 3,7) volt. A progresszió mentes túlélés relatív házárd korrigálatlan becsült értéke 0,34 volt.

Immunogenitás

Ahogy minden terápiás fehérjével, úgy a polatuzumab-vedotinnal szemben is kialakulhat immunválasz. A GO39442 (POLARIX) és a GO29365 vizsgálatokban a betegek 1,4%-ánál (6/427), illetve 5,2%-ánál (12/233) volt pozitív a polatuzumab-vedotin elleni antitestek tesztje, amelyek közül egyik sem volt pozitív a semlegesítő antitestekre. Az anti-polatuzumab-vedotin antitest pozitívást mutató betegek korlátozott száma miatt nem lehet következtetéseket levonni az immunogenitás hatásosságra vagy biztonságosságra gyakorolt potenciális hatását illetően.

Az immunogenitási vizsgálatok eredményei nagymértékben függnak számos különböző tényezőtől, így többek között a vizsgálat érzékenységtől és specifitásától, a vizsgálat módszertanától, a minta kezelésének módjától, a mintavétel időzítésétől, az egyidejűleg adott gyógyszerektől és az alapbetegségtől. Mindezek miatt félrevezető lehet összehasonlítani a polatuzumab-vedotin-ellenes antitestek előfordulásának gyakoriságát a más gyógyszerekkel szembeni ellenanyagok megjelenésének incidenciájával.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Polivy vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az érett B-sejtes neoplasmák indikációjában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az antitest-konjugált MMAE (acMMAE) plazmaexpozíciója 0,1-2,4 mg/ttkg dózistartományban a polatuzumab-vedotin adagjával arányosan növekedett. Az első 1,8 mg/ttkg-os polatuzumab-vedotin adag beadását követően az acMMAE átlagos maximális koncentrációja (C_{max}) 803 ($\pm$ 233) ng/ml, a koncentráció-idő görbe alatti terület nulla időponttól a végtelenig (AUC_{inf}) pedig 1860 ($\pm$ 966) nap $\cdot$ ng/ml volt. A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az acMMAE AUC értéke a 3. ciklusban körülbelül 30%-kal nőtt az 1. ciklus AUC értékéhez képest, és a 6. ciklus AUC értékének több mint 90%-át érte el. Az acMMAE terminális felezési ideje a 6. ciklusban körülbelül 12 nap volt (95%-os CI 8,1-19,5 nap). A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a 6. ciklus végére előrejelzett acMMAE koncentráció körülbelül az elméleti dinamikus egyensúlyi állapot értékének 80%-a volt.

A polatuzumab-vedotin citotoxikus komponensének, a nem konjugált MMAE-nek az expozíciója a 0,1-2,4 mg/ttkg dózistartományban a polatuzumab-vedotin adagjával arányosan növekedett. Az MMAE plazmakoncentrációja a képződési sebesség által behatárolt kinetikát követte. Az első 1,8 mg/ttkg-os polatuzumab-vedotin adag beadását követően a C_{max} 6,82 ($\pm$ 4,73) ng/ml, a maximális plazmakoncentráció eléréséig eltelt idő körülbelül 2,5 nap, a terminális felezési idő pedig körülbelül 4 nap. A nem konjugált MMAE plazmaexpozíciója az acMMAE expozíció <3%-át teszi ki. A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nem konjugált MMAE plazmaexpozíciója (AUC) a háromhetente ismételt adagolást követően csökken. A populációs farmakokinetikai szimulációk alapján egy post-hoc analízis azt jelezte, hogy a 100 kg feletti testtömegű betegeknél a nem konjugált MMAE expozíció legfeljebb 55%-kal emelkedik.

Felszívódás

A Polivy intravénás infúzióban kerül beadásra. Más alkalmazási módokkal nem végeztek vizsgálatokat.

Eloszlás

Az acMMAE centrális megoszlási térfogatának populációs becslés értéke 3,15 liter volt, amely megközelíti a plazma térfogatát. *In vitro* az MMAE közepes mértékben (71-77%-ban) kötődik a humán plazmafehérjékhez. Az MMAE *in vitro* a humán vörösvértestekben nem oszlik meg szignifikáns mértékben; a vérben található mennyiség aránya a plazmában lévő mennyiséghez viszonyítva 0,79 és 0,98 között van.

In vitro adatok alapján az MMAE egy P-gp szubsztrát, de klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja a P-gp-t.

Biotranszformáció

A polatuzumab-vedotin feltehetően lebomlik a szervezetben, melynek eredményeként kisméretű peptidek, aminosavak, nem konjugált MMAE és nem konjugált MMAE-katabolitok képződnek. Az MMAE metabolitok szintjét a humán plazmában nem mérték.

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy az MMAE a CYP3A4/5 szubsztrátja, de nem indukálja a fő CYP enzimeket. Az MMAE a CYP3A4/5 gyenge időfüggő inhibitora, de klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja kompetitív módon a CYP3A4/5-et.

Az MMAE nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, illetve CYP2D6 enzimeket.

Elimináció

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a konjugátum (acMMAE) elsősorban nem specifikus lineáris clearance útján eliminálódik, 0,9 l/nap sebességgel. A (radioaktív izotóppal jelzett MMAE-t tartalmazó) polatuzumab-vedotinnal kezelt patkányokon végzett *in vivo* vizsgálatok azt mutatják, hogy a radioaktivitás nagyobb része a széklettel, kisebb része pedig a vizelettel ürül.

Gyermekek és serdülők

Nem végeztek a polatuzumab-vedotin farmakokinetikáját tanulmányozó vizsgálatokat (18 évesnél fiatalabb) gyermekeknél és serdülőknél.

Idősek

A 19-89 éves korú betegek bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzések alapján az életkor nem befolyásolta az acMMAE és a nem konjugált MMAE farmakokinetikáját. Nem figyeltek meg szignifikáns különbséget az acMMAE és a nem konjugált MMAE farmakokinetikájában a 65 évesnél fiatalabb (n = 394) és a 65 éves vagy idősebb betegek (n = 495) között a populációs PK elemzések alapján.

Vesekárosodás

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az acMMAE és a nem konjugált MMAE expozíciója az enyhe (CrCl 60-89 ml/perc, n = 361), illetve közepesen súlyos vesekárosodásban (CrCl 30-59 ml/perc, n = 163) szenvedő betegeknél hasonló a normál vesefunkciójú (CrCl $\geq$ 90 ml/perc, n = 356) betegeknél tapasztaltnak. Nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy a súlyos vesekárosodás (CrCl 15-29 ml/perc, n = 4) farmakokinetikára gyakorolt hatását értékelni lehessen. Nem állnak rendelkezésre adatok a végstádiumú vesebetegségben szenvedő és/vagy dialíziskezelésben részesülő betegekre vonatkozóan.

Májkárosodás

A populációs farmakokinetikai elemzések alapján az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél [GOT (ASAT) vagy GPT (ALAT) értéke magasabb mint az ULN 1,0-2,5-szerese vagy az összbilirubinszint magasabb mint az ULN 1,0-1,5-szerese, $n = 133$] az acMMAE expozíciója hasonló, míg a nem konjugált MMAE AUC-ja nem több, mint 40%-kal magasabb a normál májfunkciójú ($n = 737$) betegeknél tapasztalthoz viszonyítva.

Nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy a közepesen súlyos májkárosodás (összbilirubin $> 1,5-3 \times \text{ULN}$, $n = 11$) farmakokinetikára gyakorolt hatását értékelni lehessen. Korlátozottan állnak rendelkezésre adatok a súlyos májkárosodásban szenvedő vagy májtranszplantált betegekre vonatkozóan.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Szisztémás toxicitás

Mind patkányoknál, mind makákó majmoknál az MMAE és polatuzumab-vedotin alkalmazásával összefüggő szisztémás toxicitások túlnyomó részben a reverzibilis csontvelő toxicitás és a perifériás vérsejtekre kifejtett hatások voltak.

Genotoxicitás

A polatuzumab-vedotinnal nem végeztek célzott mutagenitási vizsgálatokat. Az MMAE a bakteriális reverz mutációs teszt (Ames-teszt), illetve az L5178Y egér lymphoma sejt forward mutációs teszt során nem volt mutagén hatású.

Az MMAE genotoxikusnak bizonyult a patkány csontvelő mikronukleusz vizsgálatban, valószínűleg az aneugenikus mechanizmuson keresztül. Ez a mechanizmus összhangban áll az MMAE mikrotubulusok működését károsító farmakológiai hatásával.

Karcinogenitás

A polatuzumab-vedotinnal és/vagy az MMAE-vel nem végeztek célzott karcinogenitási vizsgálatokat.

Termékenység károsodása

A polatuzumab-vedotinnal nem végeztek célzott termékenységi vizsgálatokat állatokon. Egy patkányokon végzett 4 hetes toxicitási vizsgálat eredményei azonban arra utalnak, hogy a polatuzumab-vedotin potenciálisan károsíthatja a férfi reprodukív funkciót és a termékenységet. A herecsatornácskák degenerációja nem volt visszafordítható 6 hetes kezelésmentes periódust követően és ez korrelált a herék tömegének csökkenésével, valamint a ≥ 2 mg/ttkg adaggal kezelt hím állatok boncolásakor megfigyelt kisméretű és/vagy lágy herékkel.

Reprodukciós toxicitás

A polatuzumab-vedotinnal nem végeztek célzott teratogenitási vizsgálatokat állatokon. Azonban vemhes patkányoknál az MMAE-kezelés 0,2 mg/ttkg-os adagban embriofetálisitást és magzati fejlődési rendellenességeket (többek között kilógó nyelvet, végtagi malrotációt, gastroschisist és agnathiát) okozott. A 0,2 mg/ttkg-os adagban MMAE-vel kezelt patkányoknál mért szisztémás expozíció (AUC) az ajánlott, 21 naponta 1,8 mg/ttkg-os Polivy adaggal kezelt betegeknél mért AUC körülbelül 50%-ának felel meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

borostyánkősav
nátrium-hidroxid (a PH-érték beállításához)
szacharóz
poliszorbát 20 (E 432)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető vagy hígítható.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

30 hónap

Az elkészített oldat

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás közbeni tárolás idejéért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez normál esetben nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C–8 °C-on hűtőszekrényben, kivéve, ha a feloldás ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között történt. Az elkészített infúziós oldat kémiai és fizikai stabilitása a felhasználás közben 2 °C-8 °C-ra hűtve legfeljebb 72 órán át, szobahőmérsékleten (9 °C-25 °C-on) legfeljebb 24 órán át igazolt.

Hígított oldat

Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás közbeni tárolás idejéért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez normál esetben nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C-8 °C-on hűtőszekrényben, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között történt. Az elkészített infúziós oldat megfelelő kémiai és fizikai stabilitása a 7. táblázatban felsorolt időtartamokon át igazolt. Ha a tárolási idő meghaladja a 7. táblázatban megadott határértékeket, a hígított oldatot meg kell semmisíteni.

7. táblázat Az elkészített infúziós oldat igazolt kémiai és fizikai stabilitásának időtartama

Az infúziós oldat elkészítéséhez használt oldószer	Infúziós oldatra vonatkozó tárolási előírások ¹
Nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%)	Legfeljebb 72 órán át 2 °C-8 °C-on tárolva vagy legfeljebb 4 órán át szobahőmérsékleten (9 °C-25 °C-on) tárolva
Nátrium-klorid 4,5 mg/ml (0,45%)	Legfeljebb 72 órán át 2 °C-8 °C-on tárolva vagy legfeljebb 8 órán át szobahőmérsékleten (9 °C-25 °C-on) tárolva
5%-os glükóz	Legfeljebb 72 órán át 2 °C-8 °C-on tárolva vagy legfeljebb 8 órán át szobahőmérsékleten (9 °C-25 °C-on) tárolva

¹ A készítmény stabilitásának biztosítása érdekében ne lépje túl a megadott tárolási időtartamokat.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polivy 30 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Dugóval (fluorgyantával laminált), alumínium zárókupakkal és műanyag lepattintható védőkupakkal lezárt, 6 ml-es injekciós üveg (színtelen 1-es típusú üvegből készült), amely 30 mg polatuzumab-vedotint tartalmaz. Egy darab injekciós üveget tartalmaz csomagolási egységenként.

Polivy 140 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Dugóval (fluorgyantával laminált), alumínium zárókupakkal és műanyag lepattintható védőkupakkal lezárt, 20 ml-es injekciós üveg (színtelen 1-es típusú üvegből készült), amely 140 mg polatuzumab-vedotint tartalmaz. Egy darab injekciós üveget tartalmaz csomagolási egységenként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános óvintézkedések

A Polivy egy citotoxikus összetevőt tartalmaz. A készítmény alkalmazását citotoxikus anyagok kezelésében jártas orvosnak kell felügyelnie. A daganatellenes és citotoxikus készítmények megfelelő kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó szabályokat be kell tartani.

Az elkészített készítmény nem tartalmaz tartósítószeret és kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál. A gyógyszer kezelése során megfelelő aseptikus technikát kell követni.

A Polivy-t alkalmazás előtt steril, injekcióhoz való vízzel kell feloldani, majd hígítani kell egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 5%-os glükózoldatot tartalmazó intravénás infúziós zsákban.

Az elkészített oldatot és az infúziós oldatot nem szabad fagyasztani és nem szabad kitenni közvetlen napfény hatásának.

A feloldásra vonatkozó utasítások

- Polivy 30 mg: Steril fecskendővel lassan fecskendezzen 1,8 ml steril injekcióhoz való vizet a 30 mg-os Polivy injekciós üvegbe, az így kapott egyadagos oldat 20 mg/ml polatuzumab-vedotint tartalmaz. A vízsugarat az injekciós üveg falára, és ne közvetlenül a liofilizált korongra irányítsa.
- Polivy 140 mg: Steril fecskendővel lassan fecskendezzen 7,2 ml steril injekcióhoz való vizet a 140 mg-os Polivy injekciós üvegbe, az így kapott egyadagos oldat 20 mg/ml polatuzumab-vedotint tartalmaz. A vízsugarat az injekciós üveg falára, és ne közvetlenül a liofilizált korongra irányítsa.
- Óvatosan forgassa az üveget addig, amíg a tartalma tökéletesen fel nem oldódik. Ne rázza fel!

- Ellenőrizze az elkészített oldatot, hogy nem színeződött-e el vagy nem tartalmaz-e szilárd részecskéket. Az elkészített oldatnak színtelennek vagy kissé barnásnak, tisztának vagy enyhén opálosnak és látható részecskéktől mentesnek kell lennie. Az elkészített oldatot nem szabad felhasználni, ha elszíneződött, zavaros vagy látható részecskéket tartalmaz.

A hígításra vonatkozó utasítások

1. A Polivy-t egy intravénás infúziós zsákban legalább 50 ml térfogatú, 9 mg/ml koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval, vagy 4,5 mg/ml koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval, vagy 5%-os glükózoldattal kell 0,72-2,7 mg/ml végkoncentrációra hígítani.
2. Az előírt adag alapján határozza meg a 20 mg/ml koncentrációjú elkészített oldat szükséges mennyiségét (lásd alább):

$$\text{Tovább hígítandó teljes Polivy adag (ml)} = \frac{\text{Polivy adagja (mg/ttkg)} \times \text{beteg testtömege (kg)}}{\text{Elkészített oldat koncentrációja (20 mg/ml)}}$$

3. A Polivy injekciós üvegéből steril fecskendővel szívja fel a szükséges mennyiségű elkészített oldatot és hígítsa fel úgy, hogy bejuttatja az intravénás infúziós zsákba. Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.
4. Óvatosan keverje össze az intravénás zsák tartalmát a zsák lassú megfordításával. Ne rázza fel!
5. Ellenőrizze, hogy az intravénás zsák tartalmaz-e szilárd részecskéket, és ha igen, semmisítse meg az oldatot.

Kerülje az elkészített infúziós oldat szállítását, mivel a rázkódással járó hatások aggregátumok képződését eredményezhetik. Ha az elkészített infúziós oldat szállítása szükséges, távolítsa el a levegőt az infúziós zsákból és a szállítási idő ne haladja meg a 30 percet szobahőmérsékleten (9 °C és 25 °C között), vagy a 24 órát hűtve, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten. Ha a levegőt eltávolították, akkor az infúzió beadásakor a pontos adagolás biztosítása érdekében szellőztető szeleppel ellátott infúziós szerelék használata szükséges. A hígított készítmény teljes tárolási és szállítási ideje nem haladhatja meg a 7. táblázatban előírt tárolási időtartamokat (lásd 6.3 pont).

A Polivy-t steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötő képességű, beépített vagy kiegészítő (0,2 vagy 0,22 µm-es pórusméretű) szűrővel és katéterrel ellátott, kizárólag erre a célra használt infúziós szereléken keresztül kell beadni.

A Polivy kompatibilis a polivinil-klorid (PVC)-, vagy poliolefin-, így például polietilén (PE)-, és polipropilén-tartalmú felszínekkel rendelkező, intravénás gyógyszereket tartalmazó tasakokkal. Ezenkívül nem találtak inkompatibilitást a PVC, PE, poliuretán, polibutadién, akrilnitril-butadién-sztirol, polikarbonát, poliéter-uretán, fluorozott etilén-propilén vagy politetrafluoroetilén anyagból készült infúziós szerelékkel vagy infúziós kellekkel, illetve poliéter-szulfon vagy poliszulfon anyagból készült szűrőmembránokkal.

Megsemmisítés

A Polivy kizárólag egyszeri adag beadásához használható fel.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékhanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/19/1388/001

EU/1/19/1388/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. január 16.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. december 3.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Svájc

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Polivy 140 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
polatuzumab-vedotin

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

140 mg polatuzumab-vedotin injekciós üvegenként.
A feloldást követően milliliterenként 20 mg polatuzumab-vedotint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

borostyánkősav, nátrium-hidroxid, szacharóz, poliszorbát 20
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus
Nem szabad rázni!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/19/1388/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18 EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Polivy 140 mg por koncentrátumhoz
polatuzumab-vedotin
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Feloldás és hígítás után iv. alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

140 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Polivy 30 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
polatuzumab-vedotin

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

30 mg polatuzumab-vedotin injekciós üvegenként.
A feloldást követően milliliterenként 20 mg polatuzumab-vedotint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

borostyánkősav, nátrium-hidroxid, szacharóz, poliszorbát 20
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus
Nem szabad rázni!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/19/1388/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Polivy 30 mg por koncentrátumhoz
polatuzumab-vedotin
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Feloldás és hígítás után iv. alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Polivy 30 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Polivy 140 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz polatuzumab-vedotin

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Polivy és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Polivy alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Polivy-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Polivy-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Polivy és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Polivy?

A Polivy egy rákgyógyszer, amelynek a polatuzumab-vedotin a hatóanyaga.

Mindig más daganatellenes gyógyszerekkel együtt alkalmazzák – lásd alább “Milyen más gyógyszerekkel együtt adják a Polivy-t?”.

Milyen típusú betegségek esetén alkalmazható a Polivy?

A Polivy-t olyan „diffúz nagy B-sejtes limfóma” kezelésére alkalmazzák, amelyet korábban még soha nem kezeltek.

A Polivy-t olyan „diffúz nagy B-sejtes limfóma” kezelésére is alkalmazzák, amely kiújult vagy nem javult:

- legalább egy korábbi kezelést követően,
- vagy ha Ön nem részesülhet összejt-átültetésben.

A „diffúz nagy B-sejtes limfóma” egy B-limfocitákból másnéven „B-sejtekből” kiinduló daganatos betegség. A B-limfociták a vérsejtek egy bizonyos típusát alkotják.

Hogyan fejti ki hatását a Polivy?

A Polivy egy úgynevezett „monoklonális antitestből” és monometil-aurisztatin E-ből (MMAE) áll, utóbbi képes elpusztítani a daganatos sejteket.

- A gyógyszer monoklonális antitest része hozzákapcsolódik egy célponthoz a B-sejteken.
- Ha hozzákapcsolódott a B-sejtekhez, a gyógyszer bejuttatja az „MMAE”-t a B-sejtekbe és elpusztítja őket.

Milyen más gyógyszerekkel adják együtt a Polivy-t?

A Polivy-t másik daganatellenes gyógyszerekkel együtt alkalmazzák:

- rituximabbal, ciklofoszfamiddel, doxorubicinnel és prednizonnal “diffúz nagy B-sejtes limfóma” kezelésére, amelyet korábban még soha nem kezeltek.
- rituximabbal és bendamusztinnal “diffúz nagy B-sejtes limfóma” esetén, amely legalább egy korábbi kezelés után kiújult vagy nem javult – és ha Ön nem részesülhet összejt-átültetésben.

2. Tudnivalók a Polivy alkalmazása előtt

Nem kaphat Polivy-t

- ha allergiás a polatuzumab-vedotinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha jelenleg aktív súlyos fertőzése van.

Ha a fentiek érvényesek Önre, nem részesülhet Polivy-kezelésben. Ha nem biztos benne, akkor a Polivy beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Polivy alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbiak bármelyik vonatkozik Önre (vagy ha nem biztos benne):

- ha valaha agyi vagy idegrendszeri problémái voltak mint,
 - memóriazavarok,
 - mozgászavar vagy testszerte jelentkező érzékelési zavarok, mint például tűszúrás érzése, égő, fájdalmas vagy kellemetlen érzés akár egy enyhe érintéstől is
 - látászavar
- ha valaha májbetegségben szenvedett
- ha úgy gondolja, hogy valamilyen fertőzése van, vagy korábban hosszan tartó vagy ismétlődő fertőzése volt, mint például herpesz (lásd a „Fertőzések” című részt a 4. pontban)
- ha egy védőoltás beadása esedékes Önnél vagy tudja, hogy a közeljövőben szüksége lehet rá.

Ha a fentiek bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), a Polivy beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A következő mellékhatásokra fokozottan figyeljen

A Polivy okozhat néhány olyan súlyos mellékhatást, amelyekről azonnal értesítenie kell kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ezek a következők:

Csontvelő-szuppresszió

A csontvelő-szuppresszió olyan állapot, amely során a vérsejtek termelése csökken, ennek eredményeként a vörösvértestek, fehérvérsejtek és vérlemezkék száma csökken a vérben. Kezelőorvosa vérvizsgálatra fogja küldeni Önt a vérkép ellenőrzése érdekében.

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, ha:

- hidegrázást vagy reszketést tapasztal
- belázasodik
- fejfájása van
- fáradtnak érzi magát
- szédülést érez
- a bőre sápadt

- szokatlan vérzést tapasztal, véraláfutás alakul ki a bőrén, vérvételt követően a szokásosnál hosszabb ideig tartó vérzést észlel, vagy fogínyvérzése van.

Perifériás neuropátia

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, ha a bőre érzékenységeinek megváltozásával összefüggő bármilyen panasza van, különösen a kezein és a lábain, mint például:

- zsibbadás
- bizsergő érzés
- égő érzés
- fájdalom
- kellemetlen érzés vagy gyengeség
- járászavar.

Ha ezen tünetek közül bármelyik már a Polivy-kezelés előtt is fennállt Önnél, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezekben a tünetekben változást tapasztal.

Amennyiben a perifériás neuropátia tünetei jelentkeznek Önnél, lehet, hogy kezelőorvosa csökkenti a gyógyszer adagját.

Fertőzések

A fertőzések jelei és tünetei egyénenként eltérőek, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnél fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek, mint például:

- láz
- köhögés
- mellkasi fájdalom
- fáradtság
- fájdalmas bőrkiütés
- torokfájás
- vizeléskor jelentkező égő fájdalom
- gyengeség vagy általános rossz közérzet.

Progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML)

A PML egy nagyon ritka és életveszélyes agyi fertőzés, amely egy, a Polivy mellett egyidejűleg bendamuszttinnal és egy másik, obinutuzumab nevű gyógyszerrel kezelt betegnél fordult elő.

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, ha az alábbiak közül bármelyik előfordul Önnél:

- emlékezetkiesés
- beszédzavar
- járászavar
- látási zavarok.

Ha ezen tünetek közül bármelyik már a Polivy-kezelés előtt is fennállt Önnél, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezekben a tünetekben változást tapasztal. Önnek orvosi ellátásra lehet szüksége.

Tumor lízis szindróma

Egyes betegeknél a vérben lévő bizonyos anyagok (például a kálium és húgysav) szokatlan szintje alakulhat ki, amelyet a kezelés során a daganatos sejtek gyors lebomlása okoz. Ezt „tumor lízis szindrómának” nevezik. Ennek ellenőrzése érdekében kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember vörizsgálatokat végezhet.

Infúziós reakciók

Infúziós reakciók, allergiás vagy túlérzékenységi reakciók (súlyosabb allergiás reakciók) alakulhatnak ki. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellenőrizni fogja az infúzió beadása során illetve az azt követően 30-90 percen belül jelentkező mellékhatásokat. Bármely súlyos mellékhatás esetén kezelőorvosa leállíthatja a Polivy-kezelést.

Májkárosodás

Ez a gyógyszer a májsejtek gyulladását vagy károsodását idézheti elő, ami befolyásolja a máj normális működését. A károsodott májsejtekből bizonyos anyagok (májenzimek és a bilirubin) nagyobb mennyiségben juthatnak a véráramba, így kimutatható vérvizsgálatokkal.

A legtöbb esetben Önnél nem jelentkeznek tünetek, de azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, ha az alábbi tünetet tapasztalja:

- a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság).

Kezelőorvosa a kezelés előtt és a kezelés alatt rendszeres időközönként vérvizsgálatokat fog végezni Önnél a májműködése ellenőrzése céljából.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekeknél vagy 18 évesnél fiatalabb serdülőknél. Ennek az az oka, hogy ebben a korcsoportban nem áll rendelkezésre információ a gyógyszer alkalmazásáról.

Egyéb gyógyszerek és a Polivy

Egyéb gyógyszerek és vakcinák

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket és a gyógynövény-tartalmú készítményeket is.

Szóljon kezelőorvosának vagy a nővérnek, ha oltást kell kapnia, vagy ha tudja, hogy a közeljövőben oltásra lehet szüksége.

Fogamzásgátlás (nőknél és férfiaknál)

Amennyiben Ön fogamzóképes korú nő, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Polivy-kezelés alatt és a Polivy utolsó adagja után még 9 hónapon át.

A férfiaknak fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Polivy-kezelés alatt és a Polivy utolsó adagja után még 6 hónapon át.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt vagy a kezelés során feltétlenül beszéljen kezelőorvosával. Ez azért fontos, mert a Polivy-kezelés hatással lehet a gyermeke egészségére.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha Ön terhes, kivéve, ha Ön és kezelőorvosa úgy döntenek, hogy az Önnél várható előnyök meghaladják a magzatot érintő lehetséges kockázatot.

Szoptatás

A Polivy-kezelés ideje alatt és az utolsó dózis beadását követően még legalább 3 hónapig ne szoptasson mert a Polivy kis mennyiségben átjuthat az anyatejbe.

Termékenység

A férfi betegek számára javasolt sperma minta megőrzése és eltárolása a kezelés megkezdése előtt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez, és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Polivy kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy eszközök, gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

- Ha Önnél infúzióval kapcsolatos reakció vagy idegkárosodás lép fel, vagy ha fáradtságot, gyengeséget vagy szédülést érez (lásd 4. pont), ne vezessen, ne kerékpározzon, ne használjon eszközöket vagy ne kezeljen gépeket mindaddig, amíg a tünet el nem múlt.

A mellékhatásokra vonatkozó további információkért lásd a 4. pontot.

A Polivy nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer adagonként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Polivy poliszorbátot tartalmaz

A Polivy 30 mg 1,8 mg poliszorbát 20-at tartalmaz injekciós üvegenként. A Polivy 140 mg 8,4 mg poliszorbát 20-at tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel 1,2 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Polivy-t?

A Polivy-t hasonló kezelések alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell beadni.

A Polivy beadása 90 perces vénás cseppinfúzióban történik.

Mennyi a Polivy alkalmazott adagja?

A gyógyszer adagja az Ön testtömegétől függ.

- A szokásos kezdő adag 1,8 mg testtömeg-kilogrammonként.
- Ha a perifériás neuropátiája van, kezelőorvosa csökkentheti az Ön adagját.

Milyen gyakran kell alkalmazni a Polivy-t?

- Minden ciklus 21 napig tart.
- Ön 6 kezelési ciklusban fogja kapni a Polivy-t más gyógyszerekkel kombinációban.

Milyen más gyógyszerekkel együtt adják be a Polivy-t?

- rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin és prednizon “diffúz nagy B-sejtes limfóma” esetén, amelyet korábban még soha nem kezeltek, vagy
- rituximab és bendamuszin “diffúz nagy B-sejtes limfóma” esetén, amely legalább egy korábbi kezelés után kiújult vagy nem javult – és ha Ön nem kaphat összejt-átültetést.

Ha kihagyja a Polivy egy adagját

- Ha egy megbeszélte időpontban nem jelent meg a kezelésen, haladéktalanul kérjen új időpontot.
- Ahhoz, hogy a kezelés teljes mértékben hatásos legyen, nagyon fontos, hogy egyetlen adagot se hagyjon ki.

Ha idő előtt abbahagyja a Polivy alkalmazását

Ne hagyja abba a Polivy-kezelést anélkül, hogy ezt megbeszélte volna kezelőorvosával. Ez azért fontos, mert ha idő előtt abbahagyja a kezelést, az állapota rosszabbodhat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban a következő mellékhatások előfordulását jelentették:

Súlyos mellékhatások

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli – sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége. Ezek új tünetek vagy a jelenleg fennálló tüneteiben bekövetkező változások is lehetnek.

- infúzióval kapcsolatos reakciók – kezelőorvosa 30-90 perccel az infúzió után ellenőrizni fogja ezeket
- láz és hidegrázás
- bőrkiütés/csalánkiütés
- súlyos fertőzések
- tüdőgyulladás (tüdőfertőzés)
- herpesz fertőzés
- vírusfertőzések
- felső légúti fertőzés
- bőrfertőzés
- húgyúti fertőzés
- szokatlan vérzés vagy bőr alatti véraláfutás
- memóriavesztés, beszédzavar, járási nehézség vagy látási problémák
- a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése
- légszomj és légzési nehézség

Egyéb mellékhatások

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1 beteget érinthet

- tüdőgyulladás (tüdőfertőzés)
- orrfolyás, tüsszögés, torokfájás és köhögés (felső légúti fertőzés)
- zsibbadás, bizsergés, égő érzés, fájdalom, kellemetlen érzés vagy gyengeség és/vagy járási nehézség (perifériás neuropatia)
- láz
- köhögés
- hányás
- hasmenés vagy székrekedés
- a száj és/vagy belfájdalom vagy gyulladás (nyálkahártya-gyulladás)
- hányinger
- hasi fájdalom

- fáradtságérzet
- étvágytalanság
- súlycsökkenés
- infúziós reakciók
- megfázás
- hajhullás
- eltérések a vérvizsgálatokban:
 - az összes fehérvérsejt-típus alacsony szintje (kombináltan)
 - a neutrofilek (a fehérvérsejtek egy típusa) alacsony szintje lázzal vagy anélkül
 - alacsony vérlemezkeszint (a vérsejtek egy típusa, amely segít a véralvadásban)
 - a vörösvértestek alacsony szintje (vérszegénység)
 - alacsony káliumszint a vérben (hipokalémia)

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- súlyos fertőzés (szepszis)
- húgyúti fertőzés
- vírusfertőzés
- herpesz fertőzés
- bőrfertőzések
- tüdőgyulladás
- légszomj és légzési nehézség
- szédülés
- az alsó lábszárak vagy kezek duzzanatát okozó folyadék-visszatartás (perifériás ödéma)
- a transzaminázok magas szintje a vérben
- ízületi fájdalom
- viszketés
- hidegrázás
- bőrkiütés
- bőrszárazság
- izomfájdalom
- eltérések a vérvizsgálatokban:
 - az összes vérsejt számának csökkenése (pancitopénia)
 - alacsony limfocitaszint (a fehérvérsejtek egy típusa)
 - alacsony foszfátszint a vérben (hipofoszfatémia)
 - alacsony kalciumszint a vérben (hipokalcémia)
 - alacsony albuminszint a vérben (hipoalbuminémia)
 - magas lipáz enzimszint a vérben

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 embert érinthet

- homályos látás

Ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Polivy-t tárolni?

A Polivy-t az egészségügyi szakemberek fogják tárolni a kórházban vagy rendelőintézetben. A tárolásra vonatkozó előírások a következők:

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.
- A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C – 8 °C).
- Nem fagyasztható.
- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Polivy?

- A készítmény hatóanyaga a polatuzumab-vedotin.
- Polivy 30 mg: Injekciós üvegenként 30 milligramm (mg) polatuzumab-vedotint tartalmaz.
- Polivy 140 mg: Injekciós üvegenként 140 milligramm (mg) polatuzumab-vedotint tartalmaz.
- Feloldást követően az oldat milliliterenként (ml) 20 mg polatuzumab-vedotint tartalmaz.
- Egyéb összetevők: borostyánkősav, nátrium-hidroxid, szacharóz, poliszorbát 20. Lásd 2. pont, a Polivy nátriumot és poliszorbátot tartalmaz.

Milyen a Polivy külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Polivy por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz fehér vagy szürkésfehér korong injekciós üvegben.

A Polivy csomagolási egységeként egy injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak

A daganatellenes készítmények megfelelő kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó szabályokat be kell tartani.

A feloldásra vonatkozó utasítások

- **Polivy 30 mg:** Steril fecskendővel lassan fecskendezzen 1,8 ml steril injekcióhoz való vizet a 30 mg-os Polivy injekciós üvegbe, az így kapott egyadagos oldat 20 mg/ml polatuzumab-vedotint tartalmaz. A vízsugarat az injekciós üveg falára, és ne közvetlenül a liofilizált korongra irányítsa.
- **Polivy 140 mg:** Steril fecskendővel lassan fecskendezzen 7,2 ml steril injekcióhoz való vizet a 140 mg-os Polivy injekciós üvegbe, az így kapott egyadagos oldat 20 mg/ml polatuzumab-vedotint tartalmaz. A vízsugarat az injekciós üveg falára, és ne közvetlenül a liofilizált korongra irányítsa.
- Óvatosan forgassa az üveget addig, amíg a tartalma tökéletesen fel nem oldódik. Ne rázza fel!
- Ellenőrizze az elkészített oldatot, hogy nem színeződött-e el vagy nem tartalmaz-e szilárd részecskéket. Az elkészített oldatnak színtelennek vagy kissé barnásnak, tisztának vagy enyhén opálosnak és látható részecskéktől mentesnek kell lennie. Az elkészített oldatot nem szabad felhasználni, ha elszíneződött, zavaros vagy látható részecskéket tartalmaz.

A hígításra vonatkozó utasítások

1. A Polivy-t egy intravénás infúziós zsákban legalább 50 ml térfogatú, 9 mg/ml koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval, vagy 4,5 mg/ml koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval, vagy 5%-os glükózoldattal kell 0,72-2,7 mg/ml végkoncentrációra hígítani.
2. Az előírt adag alapján határozza meg a 20 mg/ml koncentrációjú elkészített oldat szükséges mennyiségét (lásd alább):

$$\text{Tovább hígítandó teljes Polivy adag (ml)} = \frac{\text{Polivy adagja (mg/ttkg)} \times \text{beteg testtömege (kg)}}{\text{Elkészített oldat koncentrációja (20 mg/ml)}}$$

3. A Polivy injekciós üvegéből steril fecskendővel szívja fel a szükséges mennyiségű elkészített oldatot és hígítsa fel úgy, hogy bejuttatja az intravénás infúziós zsákba. Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.
4. Óvatosan keverje össze az intravénás zsák tartalmát a zsák lassú megfordításával. Ne rázza fel!
5. Ellenőrizze, hogy az intravénás zsák tartalmaz-e szilárd részecskéket, és ha igen, semmisítse meg az oldatot.

Elkészített oldat

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás közbeni tárolás idejéért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez normál esetben nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C-8 °C-on hűtőszekrényben, kivéve, ha a feloldás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt. Az elkészített infúziós oldat kémiai és fizikai stabilitása a felhasználás közben 2 °C-8 °C-on hűtőszekrényben legfeljebb 72 órán át, szobahőmérsékleten (9 °C-25 °C-on) legfeljebb 24 órán át igazolt.

Hígított oldat

Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás közbeni tárolás idejéért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez normál esetben nem haladhatja meg a 24 órát

2 °C-8 °C-on hűtőszekrényben, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt. Az elkészített infúziós oldat megfelelő kémiai és fizikai stabilitása az 1. táblázatban felsorolt időtartamokon át igazolt. Ha a tárolási idő meghaladja az 1. táblázatban megadott határértékeket, semmisítse meg a hígított Polivy oldatot.

1. táblázat **Az elkészített infúziós oldat igazolt kémiai és fizikai stabilitását mutató időtartamok**

Az infúziós oldat elkészítéséhez használt oldószer	Infúziós oldatra vonatkozó tárolási előírások¹
Nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%)	Legfeljebb 72 órán át 2 °C-8 °C-on tárolva vagy legfeljebb 4 órán át szobahőmérsékleten (9 °C-25 °C-on) tárolva
Nátrium-klorid 4,5 mg/ml (0,45%)	Legfeljebb 72 órán át 2 °C-8 °C-on tárolva vagy legfeljebb 8 órán át szobahőmérsékleten (9 °C-25 °C-on) tárolva
5%-os glükóz	Legfeljebb 72 órán át 2 °C-8 °C-on tárolva vagy legfeljebb 8 órán át szobahőmérsékleten (9 °C-25 °C-on) tárolva

¹ A készítmény stabilitásának biztosítása érdekében ne lépje túl a megadott tárolási időtartamokat.