

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Polivy 30 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Polivy 140 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Polivy 30 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 30 mg polatuzumabo vedotino. Ištirpinus kiekviename tirpalo mililitre yra 20 mg polatuzumabo vedotino.

Polivy 140 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 140 mg polatuzumabo vedotino. Ištirpinus kiekviename tirpalo mililitre yra 20 mg polatuzumabo vedotino.

Polatuzumabas vedotinas yra antikūno ir vaisto junginys, sudarytas iš mitozę slopinančio preparato monometil-auristatino E (MMAE), kuris kovalentine jungtimi sujungtas su prieš CD79b nukreiptu monokloniniu antikūnu (rekombinantiniu humanizuotu imunoglobulinu G1 [IgG1], pagamintu kininio žiurkėno patelės kiaušidžių ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Baltos ar pilkšvai baltos spalvos liofilizuotų miltelių gabalėlis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Polivy derinyje su bendamustinu ir rituksimabu skirtas recidyvavusia ar atsparia difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL) sergančių suaugusių pacientų, kuriems neketinama atlikti kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Polivy pradėti ir toliau prižiūrėti privalo sveikatos priežiūros specialistas, kuris turi vėžiu sergančių pacientų diagnozės nustatymo bei gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Polivy dozė yra 1,8 mg/kg, skiriama infuzijos į veną būdu kas 21 dieną 6 ciklus kartu su bendamustinu ir rituksimabu. Polivy, bendamustino ir rituksimabo kiekvieno gydymo ciklo 1-ąją dieną gali būti skiriama bet kuria tvarka. Kai skiriama kartu su Polivy, rekomenduojama bendamustino dozė yra po 90 mg/m² per parą kiekvieno ciklo 1-ąją ir 2-ąją dienomis, o

rekomenduojama rituksimabo dozė yra 375 mg/m² kiekvieno ciklo 1-ąją dieną. Kadangi trūksta klinikinės patirties apie 1,8 mg/kg Polivy dozę vartojantiems pacientams paskirtą bendrąją > 240 mg dozę, rekomenduojama ciklo metu neviršyti 240 mg dozės.

Prieš paskiriant Polivy, pacientams reikia skirti premedikaciją antihistamininiais preparatais ir antipiretikais (išskyrus atvejus, kai premedikacija jau buvo atlikta anksčiau).

Pavėluotos ar praleistos dozės

Jeigu praleidžiama suplanuota Polivy dozė, ją reikia suleisti kiek galima greičiau, o vėliau vartojimo grafiką reikia pakoreguoti, kad būtų išlaikytas 21 dienos intervalas tarp dozių.

Dozės keitimas

Jeigu pacientui pasireiškia su infuzija susijusių reakcijų, Polivy infuzijos greitį reikia sulėtinti ar infuziją laikinai nutraukti. Jeigu pacientui pasireiškia gyvybei pavojų lemianti reakcija, Polivy vartojimą reikia nedelsiant ir visam laikui nutraukti.

Dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus periferinei neuropatijai (žr. 4.4 skyrių) pateikiamos toliau esančioje 1 lentelėje.

1 lentelė. Polivy dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus periferinei neuropatijai (PN)

PN sunkumas bet kurio ciklo 1-ąją dieną	Dozės keitimas
2-3-iojo laipsnio	Neskirti Polivy, kol PN nepalengvės iki ≤ 1-ojo laipsnio. Jeigu PN palengvėjo iki ≤ 1-ojo laipsnio 14-ąją dieną ar anksčiau, atnaujinti Polivy vartojimą visam laikui sumažinta doze po 1,4 mg/kg. Jeigu reiškinys atsinaujina vartojant prieš tai sumažintą dozę iki 1,4 mg/kg, visam laikui nutraukti Polivy skyrimą. Jeigu PN nepalengvėjo iki ≤ 1-ojo laipsnio 14-ąją dieną ar anksčiau, visam laikui nutraukti Polivy skyrimą.
4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti Polivy skyrimą.

Dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus mielosupresijai pateikiamos 2 lentelėje.

2 lentelė. Polivy, bendamustino ir rituksimabo dozių keitimas pasireiškus mielosupresijai

Mielosupresijos sunkumas bet kurio ciklo 1-ąją dieną	Dozės keitimas ¹
3-4-ojo laipsnio neutropenija	<p>Neskirti jokių preparatų, kol absoliutusias neutrofilų skaičius (ANS) neatsistatys iki > 1 000/μl.</p> <p>Jeigu ANS atsistato iki > 1 000/μl 7-ąją dieną ar anksčiau, atnaujinti visų preparatų skyrimą nemažinant jų dozių.</p> <p>Jeigu ANS atsistato iki > 1 000/μl po 7-osios dienos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atnaujinti visų preparatų skyrimą, tačiau bendamustino dozę sumažinti nuo 90 mg/m² iki 70 mg/m² arba nuo 70 mg/m² iki 50 mg/m²; • jeigu bendamustino dozė jau anksčiau buvo sumažinta iki 50 mg/m², visam laikui nutraukti visų preparatų skyrimą.
3-4-ojo laipsnio trombocitopenija	<p>Neskirti jokių preparatų, kol trombocitų skaičius neatsistatys iki > 75 000/μl.</p> <p>Jeigu trombocitų skaičius atsistato iki > 75 000/μl 7-ąją dieną ar anksčiau, atnaujinti visų preparatų skyrimą nemažinant jų dozių.</p> <p>Jeigu trombocitų skaičius atsistato iki > 75 000/μl po 7-osios dienos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atnaujinti visų preparatų skyrimą, tačiau bendamustino dozę sumažinti nuo 90 mg/m² iki 70 mg/m² arba nuo 70 mg/m² iki 50 mg/m²; • jeigu bendamustino dozė jau anksčiau buvo sumažinta iki 50 mg/m², visam laikui nutraukti visų preparatų skyrimą.

¹ Jeigu pagrindinė mielosupresijos priežastis susijusi su limfoma, bendamustino dozės mažinti gali nereikėti.

Dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus su infuzija susijusių reakcijų pateikiamos 3 lentelėje.

3 lentelė. Polivy dozės keitimas pasireiškus su infuzija susijusioms reakcijoms (SISR)

SISR sunkumas bet kurio ciklo 1-ąją dieną	Dozės keitimas
1-3-iojo laipsnio SISR	<p>Laikina nutraukti Polivy infuziją ir skirti palaikomąjį gydymą.</p> <p>Net ir pirmą kartą pasireiškus 3-iojo laipsnio švokštimui, bronchų spazmui ar generalizuotai dilgėlinei, visam laikui nutraukti Polivy skyrimą.</p> <p>Kartotinai pasireiškus 2-ojo laipsnio švokštimui ar dilgėlinei arba kartotinai pasireiškus bet kuriems 3-iojo laipsnio simptomams, visam laikui nutraukti Polivy skyrimą.</p> <p>Kitais atvejais, visiškai išnykus simptomams, infuziją galima atnaujinti 50 % mažesniu greičiu nei buvo prieš infuzijos nutraukimą. Nesant su infuzija susijusių simptomų, infuzijos greitį kas 30 minučių galima didinti intervalais po 50 mg per valandą.</p> <p>Kitą ciklą Polivy sulašinkite per 90 minučių. Jeigu nepasireiškia su infuzija susijusių reakcijų, kitas infuzijas galima sulašinti per 30 minučių. Visų ciklų metu reikia skirti premedikaciją.</p>
4-ojo laipsnio SISR	<p>Nedelsiant nutraukti Polivy infuziją.</p> <p>Skirti palaikomąjį gydymą.</p> <p>Visam laikui nutraukti Polivy skyrimą.</p>

Ypatingosios populiacijos

Senyvi pacientai

≥ 65 metų amžiaus pacientams Polivy dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, kurių kreatinino klirensas (KrKl) yra ≥ 30 ml/min., Polivy dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kurių KrKl yra < 30ml/min., rekomenduojama dozė nenustatyta, kadangi duomenų yra nedaug.

Kepenų veiklos sutrikimas

Reikia vengti skirti Polivy pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas (kai bilirubino koncentracija didesnė nei 1,5 karto virš viršutinės normos ribos [VNR]).

Kai Polivy skiriamas pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų veiklos sutrikimas (bilirubino koncentracija padidėjusi iki $1,5 \times$ VNR ar mažiau arba aspartato transaminazės [AST] aktyvumas viršija VNR), pradinės dozės koreguoti nereikia.

(Tirtoje pacientų, kuriems buvo nesunkus kepenų veiklos sutrikimas (apibrėžtas kaip AST ar ALT aktyvumas nuo > 1,0 iki $2,5 \times$ VNR arba bendrojo bilirubino koncentracija nuo > 1,0 iki $1,5 \times$ VNR, populiacijoje nustatyta 40 % padidėjusi nekonjuguoto MMAE ekspozicija, kuri, manoma, nėra kliniškai reikšminga.

Vaikų populiacija

Saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Polivy skirtas leisti į veną.

Pradinė Polivy dozė turi būti suleista 90 minučių trukmės infuzijos į veną būdu. Infuzijos metu ir dar bent 90 minučių po pradinės dozės infuzijos pabaigos pacientų būklę reikia stebėti dėl galimų SISR ar padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimo.

Jeigu ankstesnioji infuzija buvo gerai toleruojama, kitą Polivy dozę galima suleisti 30 minučių trukmės infuzijos būdu, o šios infuzijos metu ir dar bent 30 minučių po infuzijos pabaigos pacientų būklę reikia stebėti.

Polivy tirpinti ir praskiesti privaloma laikantis aseptikos sąlygų bei prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui. Vaistinio preparato reikia suleisti infuzijos į veną būdu per atskirą infuzijos sistemą, kurios viduje yra ar prie kurios prijungtas sterilus, nepirogeniškas, baltymų nesujungiantis filtras (su 0,2 mikrometro arba 0,22 mikrometro dydžio angomis), bei kateterį. Polivy draudžiama leisti į veną tiesiogiai ar boliusu.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Polivy sudėtyje yra citotoksinis junginys, kuris kovalentine jungtimi sujungtas su monokloniniu antikūnu. Reikia laikytis atitinkamų ruošimo ir tvarkymo procedūrų (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Aktyvios eigos sunkios infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Mielosupresija

Polivy vartojusiems pacientams jau po pirmojo gydymo ciklo buvo nustatyta sunkios ir intensyvios neutropenijos bei febrilios neutropenijos atvejų. Klinikinių tyrimų programos metu reikėjo skirti profilaktinį gydymą granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių (G-KSF) preparatais, todėl reikėtų svarstyti šių preparatų skyrimo galimybę. Vartojant Polivy taip pat gali pasireikšti 3-iojo ar 4-ojo laipsnių trombocitopenija ar anemija. Prieš pradėdant skirti kiekvieną Polivy dozę reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą. Pacientams, kuriems pasireiškia 3-iojo ar 4-ojo laipsnių neutropenija ir (arba) trombocitopenija, reikia apsvarstyti poreikį dažniau atlikti laboratorinius tyrimus ir (arba) atidėti ar nutraukti Polivy skyrimą (žr. 4.2 skyrių).

Periferinė neuropatija (PN)

Polivy vartojusiems pacientams jau po pirmojo gydymo ciklo buvo nustatyta PN atvejų, o šio reiškinio pasireiškimo rizika didėja skiriant kitas dozes. Pacientams, kuriems jau anksčiau buvo nustatyta PN, šis sutrikimas gali pasunkėti. Gydymo Polivy metu nustatyti PN atvejai daugiausia buvo sensorinė PN. Tačiau pastebėta ir motorinės bei sensomotorinės PN atvejų. Pacientų būklę reikia stebėti dėl galimų PN simptomų, tokių kaip hipestezijos, hiperestezijos, parestezijos, dizestezijos, neuropatinio skausmo, deginimo pojūčio, raumenų silpnumo ar sutrikusios eisenos, pasireiškimo. Pacientams, kuriems pasireiškia naujų PN simptomų ar pasunkėja esami simptomai, gali reikėti atidėti Polivy skyrimą, sumažinti dozę ar visam laikui nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Infekcijos

Polivy vartojusiems pacientams nustatyta sunkių, pavojų gyvybei ar mirtį lėmusių infekcijų atvejų, įskaitant oportunistines infekcijas, pavyzdžiui pneumonija (įskaitant sukeltą *pneumocystis jirovecii* ir kitas grybelines pneumonijas), bakteremija, sepsis, herpes virusų sukelta infekcija bei citomegaloviruso sukelta infekcija (žr. 4.8 skyrių). Nustatyta ir latentinių infekcijų reaktivavimosi atvejų. Gydymo metu pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimų bakterinių, grybelinių ar virusinių infekcijų pasireiškimo požymių, o pacientams reikia nurodyti, kad pasireiškus jų požymių ar simptomų, kreiptųsi medicininės pagalbos. Visu gydymo Polivy laikotarpiu reikia apsvarstyti profilaktinio gydymo priešinfekciniais preparatais galimybę. Polivy negalima skirti pacientams, kuriems yra aktyvios sunkios infekcijos požymių. Pacientams, kuriems pasireiškia sunkių infekcijų, Polivy ir visų kartu vartojamų chemoterapinių preparatų skyrimą reikia nutraukti.

Žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV)

Polivy poveikis ŽIV infekuotiems pacientams neištirtas. Apie skyrimą kartu su CYP3A inhibitoriais žr. 4.5 skyrių.

Skiepijimas

Gydymo metu negalima skirti gyvųjų ar gyvųjų susilpnintų vakcinų. Tyrimų su pacientais, kurie neseniai būtų paskiepyti gyvosiomis vakcinomis, neatlikta.

Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

Gydymo Polivy metu nustatyta PDL atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl PDL būdingų naujų ar pasunkėjusių neurologinių, kognityvinių ar elgsenos pokyčių pasireiškimo. Jeigu įtariamas PDL pasireiškimas, Polivy ir visų kartu vartojamų chemoterapinių preparatų skyrimą reikia laikinai nutraukti, o patvirtinus šią diagnozę visų preparatų vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Naviko irimo sindromas (NIS)

Pacientams, kuriems yra didelė naviko apimtis ir greitai proliferuojantis navikas, gali būti padidėjusi NIS pasireiškimo rizika. Prieš pradėdant skirti gydymą Polivy reikia imtis atitinkamų priemonių ar skirti profilaktinį gydymą, atsižvelgiant į vietines gydymo rekomendacijas. Gydymo Polivy metu pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimo NIS pasireiškimo.

Su infuzija susijusios reakcijos

Skiriant Polivy gali pasireikšti SISR, įskaitant ir sunkius jų atvejus. Buvo nustatyta uždelstų SISR atvejų, pasireiškusių praėjus 24 valandoms ir daugiau po Polivy vartojimo. Prieš Polivy infuziją turi būti skiriama antihistamininių preparatų ir antipiretikų, o visos infuzijos metu pacientų būklė turi būti atidžiai stebima. Jeigu pasireiškia SISR, turi būti laikinai nutraukiama infuzija bei skiriamas atitinkamas medicininės pagalbos priemonės (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Remiantis veikimo mechanizmu ir ikiklinikinių tyrimų duomenimis, nėštumo metu vartojamas Polivy gali būti žalingas vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Nėščioms moterims reikia nurodyti vaisto keliamą riziką vaisiui.

Vaisingo amžiaus moterims reikia nurodyti naudoti veiksmingas kontraceptines priemones gydymo Polivy metu ir dar bent 9 mėnesius po paskutiniosios dozės vartojimo (žr. 4.6 skyrių). Pacientams vyrams, kurių partnerės yra vaisingo amžiaus, reikia nurodyti naudoti veiksmingas kontraceptines priemones gydymo Polivy metu ir dar bent 6 mėnesius po paskutiniosios dozės vartojimo (žr. 4.6 skyrių).

Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, polatuzumabo vedotino vartojimas lėmė toksinį poveikį sėklidėms, todėl vaistinis preparatas gali pažeisti vyrų reprodukcinę funkciją ir vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Taigi tuomet, jeigu Polivy ketinama skirti vyrams, jiems reikia patarti prieš pradėdant gydymą išsaugoti spermos mėginius (žr. 4.6 skyrių).

Senyviems asmenims

Tarp 151 paciento, kuris sirgo anksčiau gydyta DDBLL bei kuriam GO29365 tyrimo metu buvo skirtas Polivy derinys su bendamustinu ir rituksimabu (BR), 103 (68 %) buvo ≥ 65 metų amžiaus. ≥ 65 metų pacientams sunkių nepageidaujamų reakcijų nustatyta panašiu dažniu (55 %), lyginant su jų dažniu jaunesniems kaip 65 metų pacientams (56 %). Į klinikinius Polivy tyrimus nebuvo įtrauktas pakankamas ≥ 65 metų pacientų skaičius, kad būtų galima nustatyti, ar jiems vaistinio preparato poveikis skiriasi nuo jaunesnių pacientų.

Toksinis poveikis kepenims

Polivy vartojusiems pacientams nustatyta sunkių toksinio poveikio kepenims atvejų, kurie buvo būdingi hepatoceliulinei pažeidai, įskaitant transaminazių aktyvumo ir (arba) bilirubino koncentracijos padidėjimo atvejus (žr. 4.8 skyrių). Šią riziką gali didinti jau esanti kepenų liga, prieš pradėdant

gydymą nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ir kartu vartojami vaistiniai preparatai. Reikia reguliariai tirti kepenų fermentų aktyvumo ir bilirubino koncentracijos rodmenis (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specifinių klinikinių vaistų sąveikos tyrimų su polatuzumabu vedotinu žmonėms neatlikta.

Sąveika su kartu vartojamais vaistais, kurie yra CYP3A4 inhibitoriai, substratai ar induktoriai arba kurie yra P-gp inhibitoriai

Atlikus fiziologinėmis sąlygomis pagrįstą farmakokinetikos savybių modeliavimą ir įvertinus MMAE išskyrimą iš polatuzumabo vedotino nustatyta, kad stiprių CYP3A4 ir P-gp inhibitorių (pvz., ketokonazolo) vartojimas gali 48 % padidinti nekonjuguoto MMAE ploto po koncentracijos priklausomybės nuo laiko kreivę (AUC) rodmenį. Vaistinio preparato skiriant kartu su CYP3A4 inhibitoriumi, patariama laikytis atsargumo priemonių. Pacientų, kurie kartu vartoja stiprių CYP3A4 inhibitorių (pvz., bocepreviro, klaritromicino, kobicistato, indinaviro, itrakonazolo, nefazodono, nelfinaviro, pozakonazolo, ritonaviro, sakvinaviro, telapreviro, telitromicino, vorikonazolo), būklę reikia atidžiau stebėti dėl galimo toksinio poveikio požymių pasireiškimo.

Nesitikima, kad nekonjuguotas MMAE galėtų keisti kartu vartojamų vaistų, kurie yra CYP3A4 substratais (pvz., midazolamo), AUC rodmenį.

Stiprių CYP3A4 induktorių (pvz., rifampicino, karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino, jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatų) vartojimas gali sumažinti nekonjuguoto MMAE ekspoziciją.

Sąveika tarp rituksimabo ir bendamustino bei kartu vartojamo polatuzumabo vedotino

Rituksimabo ir bendamustino farmakokinetikos (FK) savybių neįtakoja kartu skiriamas polatuzumabas vedotinas. Remiantis populiacijos FK analizės duomenimis, kartu skiriamas rituksimabas yra susijęs su 24 % padidėjusiu su antikūnu konjuguoto MMAE (akMMAE) AUC rodmeniu plazmoje bei su 37 % sumažėjusiu nekonjuguoto MMAE AUC rodmeniu plazmoje. Dozės koreguoti nereikia. Bendamustino vartojimas neįtakoja akMMAE ir nekonjuguoto MMAE AUC rodmenų plazmoje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterims bei kontracepcija vyrams ir moterims

Moterims

Vaisingo amžiaus moterims reikia nurodyti naudoti veiksmingas kontraceptines priemones gydymo polatuzumabu vedotinu metu ir dar bent 9 mėnesius po paskutiniosios dozės vartojimo.

Vyrams

Pacientams vyrams, kurių partnerės yra vaisingo amžiaus, reikia nurodyti naudoti veiksmingas kontraceptines priemones gydymo polatuzumabu vedotinu metu ir dar bent 6 mėnesius po paskutiniosios dozės vartojimo.

Nėštumas

Duomenų apie Polivy vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Remiantis veikimo mechanizmu ir ikiklinikinių tyrimų duomenimis, nėštumo metu vartojamas polatuzumabas vedotinas gali būti žalingas vaisiui. Prieš paskiriant gydymą vaisingo amžiaus moterims reikia atlikti nėštumo nustatymo testą. Polivy nerekomenduojama vartoti

nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių, išskyrus atvejus, kai galima nauda motinai viršija galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar polatuzumabas vedotinas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems vaikams negalima atmesti. Gydomo Polivy metu ir dar bent 3 mėnesius po paskutiniosios dozės vartojimo žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, polatuzumabo vedotino vartojimas lėmė toksinį poveikį sėklidėms, todėl preparatas gali pažeisti vyrų reprodukcinę funkciją ir vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

Taigi tuomet, jeigu šiuo vaistu ketinama gydyti vyrus, jiems reikia patarti prieš pradėdant gydymą išsaugoti spermos mėginius. Polivy gydomiems vyrams reikia patarti netapti kūdikio tėvais gydymo metu ir dar iki 6 mėnesių po paskutiniosios dozės vartojimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Polivy gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gydomo Polivy metu gali pasireikšti SISR, PN, nuovargis ir galvos svaigimas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Apskaičiuota, kad visos Polivy klinikinių tyrimų programos metu Polivy buvo skirtas iš viso 1 429 pacientams. Šiame skyriuje aprašytos nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) buvo nustatytos gydymo metu ir pacientų stebėjimo laikotarpiu, kai pagrindžiamojo klinikinio tyrimo GO29365 metu vaistinio preparato buvo skiriama anksčiau gydytiems DDBLL sergantiems pacientams (n = 151). Duomenys apima įvadinėje tyrimo fazėje dalyvavusius pacientus (n = 6), randomizuotus pacientus (n = 39) bei tęstinio gydymo kohortos pacientus (n = 106), kuriems buvo skiriamas Polivy derinys su BR, lyginant su randomizuotais pacientais (n = 39), kuriems buvo skiriama vien BR. Į gydymo grupes atrinktiems pacientams skirtų gydymo ciklų mediana buvo 5 ciklai, tuo tarpu į palyginamąją grupę atsitiktine tvarka atrinktiems pacientams skirtų gydymo ciklų mediana buvo 3 ciklai.

Polivy derinyje su BR vartojusiems pacientams dažniausiai nustatytos ($\geq 30\%$ dažniu) NRV buvo anemija (31,8%), trombocitopenija (32,5%), neutropenija (45,7%), viduriavimas (35,8%), pykinimas (33,1%) ir periferinė neuropatija (30,5%). Sunkių nepageidaujamų reakcijų nustatyta 42,4% Polivy kartu su BR vartojusių pacientų. Dažniausiai nustatytos ($> 5\%$ dažniu) sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo febrili neutropenija (10,6%), sepsis (9,9%), SISR (11,3%), pneumonija (8,6%) ir karščiavimas (7,9%).

NRV, dėl kurių pasireiškimo reikėjo nutraukti gydymo schemą $> 5\%$ pacientų, buvo trombocitopenija (6,0%).

Klinikinių tyrimų metu pasireiškusių NRV sąrašas lentelėje

Toliau nurodytos NRV išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases (OSK) ir pasireiškimo dažnio kategorijas. Kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo dažnis nurodytas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. NRV, pasireiškusių recidyvavusia ar atsparia DDBLL sergantiems ir Polivy derinyje su BR gydytiems pacientams, santrauka

Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	sepsis, pneumonija ^a , viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Dažnas	<i>herpes</i> viruso sukelta infekcija ^a , citomegaloviruso sukelta infekcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	febrili neutropenija, neutropenija, trombocitopenija, anemija, leukopenija, limfopenija
Dažnas	pancitopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas	hipokalemija, sumažėjęs apetitas
Dažnas	hipokalcemija, hipoalbuminemija
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	periferinė neuropatija, galvos svaigimas
Dažnas	sutrikusi eisena, parestezija, hipestezija
Akių sutrikimai	
Dažnas	neryškus matymas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnas	kosulys
Dažnas	pneumonitas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	viduriavimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, pilvo skausmas
Dažnas	viršutinės pilvo sritys skausmas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnas	niežulys
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažnas	artralgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	nuovargis, karščiavimas, astenija
Dažnas	šaltkrėtis
Tyrimai	
Labai dažnas	sumažėjęs kūno svoris
Dažnas	padidėjęs transaminazių aktyvumas, padidėjęs lipazės aktyvumas, hipofosfatemija
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Labai dažnas	su infuzija susijusios reakcijos

^a NRV, susijusios su mirtį lėmusiomis pasekmėmis.

Nedažnų, retų ir labai retų NRV nenustatyta.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Polivy kartu su BR vartojusiųjų grupėse 3-iojo ar didesnio laipsnio neutropenijos, trombocitopenijos ir anemijos atvejų nustatyta atitinkamai 40,4 %, 25,8 % ir 12,6 % pacientų.

Mielosupresija

4 % pacientų Polivy kartu su BR vartojusiųjų grupėse nutraukė Polivy vartojimą dėl pasireiškusiųs neutropenijos, lyginant su 2,6 % dažniu pacientams BR vartojusiųjų grupėje, kurie nutraukė gydymą dėl pasireiškusiųs neutropenijos. Dėl trombocitopenijos reiškinį gydymą nutraukė 7,9 % pacientų Polivy kartu su BR vartojusiųjų grupėse ir 5,1 % pacientų vien BR vartojusiųjų grupėje. Nė vienas pacientas nenutraukė gydymo dėl pasireiškusiųs anemijos nei Polivy kartu su BR vartojusiųjų, nei vien BR vartojusiųjų grupėse.

Periferinė neuropatija (PN)

Polivy kartu su BR vartojusiųjų grupėse 1-ojo laipsnio PN ir 2-ojo laipsnio PN atvejų nustatyta atitinkamai 15,9 % ir 12,6 % pacientų. BR vartojusiųjų grupėje 1-ojo ir 2-ojo laipsnių PN atvejų nustatyta atitinkamai 2,6 % ir 5,1 % pacientų. Polivy kartu su BR vartojusiųjų grupėse nustatytas vienas 3-iojo laipsnio PN atvejis, tuo tarpu BR vartojusiems pacientams tokių atvejų nenustatyta. Nei Polivy kartu su BR vartojusiųjų, nei vien BR vartojusiųjų grupėse nebuvo nustatyta nė vieno 4-5-ojo laipsnių PN atveju. 2,6 % pacientų nutraukė Polivy vartojimą dėl pasireiškusiųs PN, o 2,0 % pacientų Polivy dozė buvo sumažinta dėl pasireiškusiųs PN. Nė vienam pacientui BR vartojusiųjų grupėje neprireikė nutraukti gydymo ar sumažinti preparatų dozės dėl pasireiškusiųs PN. Polivy kartu su BR vartojusiųjų grupėse laiko iki pirmojo PN reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 1,6 mėnesio, o 39,1 % pacientų, kuriems pasireiškė PN reiškinį, šio reiškinio simptomai išnyko.

Infekcijos

Infekcijų, įskaitant pneumoniją ir kitų tipų infekcijas, atvejų nustatyta 48,3 % pacientų Polivy kartu su BR vartojusiųjų grupėse ir 51,3 % pacientų BR vartojusiųjų grupėje. Polivy kartu su BR vartojusiųjų grupėse sunkių infekcijų atvejų nustatyta 27,2 % pacientų, o mirtį lėmusių infekcijų atvejų nustatyta 6,6 % pacientų. BR vartojusiųjų grupėje sunkių infekcijų atvejų nustatyta 30,8 % pacientų, o mirtį lėmusių infekcijų atvejų nustatyta 10,3 % pacientų. Keturi pacientai (2,6 %) Polivy kartu su BR vartojusiųjų grupėse nutraukė gydymą dėl pasireiškusiųs infekcijos, lyginant su 2 pacientais (5,1 %) BR vartojusiųjų grupėje.

Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

Vienam pacientui, kuriam buvo skirtas gydymas Polivy kartu su bendamustinu ir obinutuzumabu, buvo nustatytas vienas PDL atvejis, kuris lėmė mirtį. Šiam pacientui anksčiau buvo skirtas gydymas trimis gydymo schemomis, į kurias įėjo anti-CD20 antikūnai.

Toksinis poveikis kepenims

Kito tyrimo metu buvo nustatyti du sunkaus toksinio poveikio kepenims (hepatoceliulinės pažaidos ir kepenų steatozės) atvejai, kurie buvo grįžtami.

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Toksinio poveikio virškinimo traktui atvejų buvo nustatyta 72,8 % pacientų Polivy kartu su BR vartojusiųjų grupėse, lyginant su 66,7 % pacientų BR vartojusiųjų grupėje. Daugelis šių reiškinį buvo 1-2-ojo laipsnių, o 3-4-ojo laipsnių reiškinį nustatyta 16,5 % pacientų Polivy kartu su BR vartojusiųjų grupėse, lyginant su 12,9 % pacientų BR vartojusiųjų grupėje. Dažniausi toksinio poveikio virškinimo traktui reiškiniai buvo viduriavimas ir pykinimas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu nebuvo gauta patirties apie vaistinio preparato perdozavimą žmonėms. Iki šiol didžiausia tirta preparato dozė yra 2,4 mg/kg, skirta infuzijos į veną būdu; šios dozės skyrimas buvo susijęs su didesniu PN reiškinių pasireiškimo dažniu ir sunkumu. Pacientams, kuriems paskirta per didelę vaistinio preparato dozė, reikia nedelsiant nutraukti infuziją, o jų būklę atidžiai stebėti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai preparatai; kiti priešnavikiniai preparatai; monokloniniai antikūnai; ATC kodas – L01XC37

Veikimo mechanizmas

Polatumabas vedotinas yra prieš CD79b nukreiptas antikūno ir vaisto junginys (konjugatas), kurio pagalba stiprus mitozę slopinantis preparatas (monometil-auristatinas E arba MMAE) lengvai įnešamas į B ląsteles; tokiu būdu sukeliama piktybinių B ląstelių žūtis. Polatumabo vedotino molekulę sudaro MMAE, kuris kovalentine suskaidoma jungtimi sujungtas su humanizuotu imunoglobulino G1 monokloniniu antikūnu. Monokloninis antikūnas dideliu afinitetu ir selektyvumu prisijungia prie CD79b, t. y., prie B ląstelių receptorių paviršiaus komponento. CD79b ekspresuoja tik B ląstelių linijos normalios ląstelės (išskyrus plazmines ląsteles) ir piktybinės B ląstelės; CD79b ekspresuoja > 95 % difuzinės didelių B ląstelių limfomos ląstelių. Prisijungęs prie CD79b polatumabas vedotinas greitai patenka į ląstelės vidų, o kovalentinę jungtį suskaido lizosomų proteazės; tokiu būdu MMAE įnešamas į ląstelių vidų. MMAE prisijungia prie mikrotubulių, slopina ląstelių dalijimąsi ir sukelia jų apoptozę; tokiu būdu sukeliama besidalijančių ląstelių žūtis.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

Remiantis dviejų atvirųjų tyrimų, kuriuose dalyvavo anksčiau gydyti piktybinėmis B ląstelių ligomis sirgę pacientai, metu surinktais EKG duomenimis, polatumabo vedotino vartojimas rekomenduojamomis dozėmis nepailgino vidutinio QTc intervalo iki kokių nors kliniškai reikšmingų reikšmių.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Polivy veiksmingumas buvo įvertintas atlikus tarptautinį, daugiacentrinį, atvirąjį klinikinį tyrimą (GO29365), kuriame buvo atsitiktine tvarka atrinktų, anksčiau gydytų ir DDBLL sirgusių 80 pacientų kohorta. Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirtas Polivy kartu su BR arba vien BR, preparatų skiriant šešis ciklus, kurių trukmė buvo 21 diena. Pacientai buvo stratifikuojami pagal atsako į paskutinįjį anksčiau skirtą gydymą trukmę (≤ 12 mėnesių arba > 12 mėnesių).

Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems neketinta atlikti autologinės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos (KKLT) ir kuriems buvo nustatyta recidyvavusi ar atspari liga po anksčiau skirto gydymo bent viena sisteminio poveikio chemoterapijos schema. Į tyrimą nebuvo įtraukiami

pacientai, kuriems anksčiau buvo atlikta alogeninė KKLТ, kuriems buvo nustatyta centrinės nervų sistemos limfoma, transformuota neagresyvi (indolentinė) limfoma, 3b laipsnio folikulinė limfoma (FL), reikšminga širdies ir kraujagyslių ar plaučių liga, aktyvi infekcija, AST ar alanino transaminazės (ALT) aktyvumo padidėjimas $> 2,5 \times \text{VNR}$ arba bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas $\geq 1,5 \times \text{VNR}$, kreatinino koncentracija $> 1,5 \times \text{VNR}$ (arba $\text{KrKl} < 40 \text{ ml/min.}$), išskyrus atvejus, kai šiuos pokyčius lėmė esanti limfoma.

Polivy buvo leidžiamas į veną, skiriant 1,8 mg/kg dozę 1-ojo ciklo 2-ąją dieną ir 2-6-ojo ciklą 1-osiomis dienomis. Bendamustino buvo skiriama po 90 mg/m² paros dozę į veną 1-ojo ciklo 2-ąją ir 3-iąją dienomis bei 2-6-ojo ciklą 1-ąją ir 2-ąją dienomis. Rituksimabo buvo skiriama po 375 mg/m² dozę 1-6-ojo ciklą 1-osiomis dienomis.

Tarp 80 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirtas Polivy kartu su BR (n = 40) arba vien BR (n = 40), dauguma buvo baltaodžiai (71 %) ir vyriškosios lyties (66 %). Pacientų amžiaus mediana buvo 69 metai (svyravimo ribos: 30-86 metai). Šešiasdešimt keturiems iš 80 pacientų (80 %) funkcinės būklės pagal ECOG skalę įvertinimas buvo 0-1 balo, o 14 iš 80 pacientų (18 %) funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 2 balai. Daugeliui pacientų (98 %) buvo nustatyta kitaip neapibrėžta DDBLL. Iš viso, 48 % pacientų nustatyta aktyvuotų B ląstelių (angl. *activated B-cell, ABC*) tipo DDBLL, o 40 % pacientų – į germinacinio centro B ląsteles panašaus tipo (angl. *germinal center B-cell like, GCB*) DDBLL. Pagrindinės priežastys, dėl kurių pacientams neketinta atlikti KKLТ, buvo amžius (40 %), nepakankamas atsakas skiriant gelbstinčiąją terapiją (26 %) ir neveiksminga anksčiau atlikta transplantacija (20 %). Anksčiau skirtų gydymo schemų skaičiaus mediana buvo 2 (svyravimo ribos: 1-7), kai 29 % pacientų (n = 23) anksčiau buvo skirta viena gydymo schema, 25 % pacientų (n = 20) anksčiau buvo skirtos 2 gydymo schemas, o 46 % pacientų (n = 37) – 3 ar daugiau gydymo schemų. Visiems pacientams, išskyrus vieną pacientą, kurie II fazės tyrimo metu buvo atsitiktine tvarka įtraukti į Polivy kartu su BR vartojusiųjų grupę, anksčiau nebuvo skirtas gydymas bendamustinu. 80 % pacientų buvo nustatyta atspari liga. Pacientams, kuriems buvo skiriamas polatuzumabo vedotino ir BR derinys bei kuriems buvo ištirtas CD3+ limfocitų kiekis, > 200 ląstelių/ μl siekiantis absoliutusias CD3+ limfocitų kiekis nustatytas 95 %, 79 % ir 83 % pacientų, kuriems tyrimai atlikti atitinkamai prieš pradėdant gydymą (n = 134), baigus gydymą (n = 72) ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos (n = 18).

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo visiško atsako (VA) dažnis gydymo pabaigoje (praėjus 6-8 savaitėms po 6-ojo ciklo 1-osios dienos arba baigus tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimą), kuris buvo nustatytas pozitronų emisijos tomografijos (PET-CT) duomenis įvertintus Nepriklausomam duomenų peržiūros komitetui (angl. *Independent Review Committee, IRC*).

5 lentelė. GO29365 tyrimo metu gautų veiksmingumo duomenų santrauka anksčiau gydytiems ir DDBLL sirgusiems pacientams

	Polivy + bendamustinas + rituksimabas N = 40	Bendamustinas + rituksimabas N = 40
	Stebėjimo trukmės mediana 22 mėnesiai	
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Visiško atsako dažnis* (įvertintas IRC komiteto) gydymo pabaigoje** Pacientų, kuriems pasiektas atsakas, skaičius (%) Atsako dažnio skirtumas (%) [95 % PI] p reikšmė (CMH <i>chi</i> kvadratų testas***)	16 (40,0)	7 (17,5)
	22,5 [2,6; 40,2] 0,0261	
Svarbiausios antrinės ir žvalgomosios vertinamosios baigtys		
Atsako trukmė (įvertinta tyrėjo) Į analizę įtrauktų pacientų skaičius Pacientų, kuriems pasireiškė atvejis, skaičius (%) AT mediana (95 % PI), mėn. RS [95 % PI] p reikšmė (<i>Log-Rank</i> testas, stratifikuotas***)	28 17 (60,7)	13 11 (84,6)
	10,3 (5,6; NĮ) 0,44 [0,20; 0,95] 0,0321	
Bendrasis atsako dažnis* (įvertintas tyrėjo) gydymo pabaigoje** Pacientų, kuriems pasiektas atsakas, skaičius (%) (VA, DA) Atsako dažnio skirtumas (%) [95 % PI] p reikšmė (CMH <i>chi</i> kvadratų testas***) Visiškas atsakas (%) (VA) Atsako dažnio skirtumas (%) [95 % PI] p reikšmė (CMH <i>chi</i> kvadratų testas***) Dalinis atsakas (%) (DA) 95 % PI <i>Clopper-Pearson</i> intervalas	19 (47,5)	7 (17,5)
	30,0 [9,5; 47,4] 0,0036	
	17 (42,5)	6 (15,0)
	27,5 [7,7; 44,7] 0,0061	
	2 (5,0)	1 (2,5)
	[0,6; 16,9] [0,06; 13,2]	
Geriausias bendrasis atsako dažnis* (įvertintas tyrėjo) Pacientų, kuriems pasiektas atsakas, skaičius (%) (VA, DA) Atsako dažnio skirtumas (%) [95 % PI] Visiškas atsakas (%) (VA) 95 % PI <i>Clopper-Pearson</i> intervalas Dalinis atsakas (%) (DA) 95 % PI <i>Clopper-Pearson</i> intervalas	28 (70,0)	13 (32,5)
	37,5 [15,6; 54,7]	
	23 (57,5)	8 (20,0)
	[40,9; 73,0] [9,1; 35,7]	
	5 (12,5)	5 (12,5)
	[4,2; 26,8] [4,2; 26,8]	

AT – atsako trukmė; CMH – *Cochran-Mantel-Haenszel* testas; DA – dalinis atsakas; IRC – Nepriklausomas duomenų peržiūros komitetas (angl. *Independent Review Committee*); NĮ – neįvertinamas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; VA – visiškas atsakas.

* Pagal modifikuotus Lugano 2014 m. kriterijus: PET-CT VA rodmeniui patvirtinti buvo būtina ištirti kaulų čiulpus.

PET-CT DA rodmeniui pagrįsti reikėjo, kad pacientai atitiktų tiek PET-CT kriterijus, tiek ir CT kriterijus.

** praėjus 6-8 savaitėms po 6-ojo ciklo 1-osios dienos arba baigus tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimą.

*** Stratifikuota pagal atsako į anksčiau skirtą gydymą trukmę (≤ 12 mėnesių, lyginant su > 12 mėnesių).

Bendras išgyvenamumas (OS) buvo tiriamoji baigtis, kurios metu nebuvo kontroliuojamos 1 tipo klaidos. Vidutinis bendrasis išgyvenamumas Polivy plius BR grupėje buvo 12,4 mėnesio (95% PI: 9,0, neįvertinama), palyginti su 4,7 mėnesio (95% PI: 3,7, 8,3) kontrolinėje grupėje. Nepataisytas OS rizikos santykio įvertinimas buvo 0,42. Apskaičiuojant pradinių kovariacinių rodiklių įtaką bendrajam išgyvenamumui, rizikos santykis buvo pakoreguotas iki 0,59. Kovariatoriai apėmė pirminę nenustatytą būklę, ankstesnių gydymo schemų skaičių, IPI ir prieš tai atliktą kamieninių ląstelių transplantaciją.

Tyrėjų įvertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS) buvo tiriamoji baigtis, kurios metu nebuvo kontroliuojamos 1 tipo klaidos. Vidutinis išgyvenamumo be ligos progresavimo (PFS) Polivy plius BR grupėje buvo 7,6 mėnesio (95% PI: 6,0, 17,0), palyginti su 2,0 mėnesio (95% PI: 1,5, 3,7) kontrolinėje grupėje. Nepataisytas išgyvenamumo be ligos progresavimo (PFS) rizikos santykio įvertinimas buvo 0,34.

Imunogeniškasumas

Kaip ir skiriant visų terapinio poveikio baltymų, polatuzumabu vedotinu gydomiems pacientams gali susidaryti imuninis atsakas į šį preparatą. GO29365 tyrimo duomenimis, tarp visų tiriamųjų grupių 8 iš 134 pacientų (6,0 %) buvo nustatyta antikūnų prieš polatuzumabą vedotiną viename ar keliuose po vaistinio preparato vartojimo pradžios paimituose mėginiuose. Tarp septynių klinikinių tyrimų dalyvių 14 iš 536 pacientų (2,6 %) buvo nustatyta antikūnų prieš polatuzumabą vedotiną viename ar keliuose po vaistinio preparato vartojimo pradžios paimituose mėginiuose. Dėl nedidelio skaičiaus pacientų, kuriems buvo nustatyta antikūnų prieš polatuzumabą vedotiną, negalima padaryti jokių išvadų apie galimą imuninio atsako įtaką vaistinio preparato veiksmingumui ar saugumui.

Imunogeniško tyrimų rezultatai labai priklauso nuo keleto veiksnių, įskaitant tyrimo jautrumą ir specifiškumą, tyrimo metodologiją, mėginių paruošimą, mėginių surinkimo laiką, kartu vartojamus vaistus bei gretutines ligas. Dėl šių priežasčių antikūnų prieš polatuzumabą vedotiną susidarymo dažnio palyginimas su antikūnų prieš kitus preparatus susidarymo dažniu gali būti klaidinantis.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Polivy tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis subrendusių B ląstelių navikams gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šis vaistinis preparatas buvo registruotas pagal vadinamąją sąlyginę registraciją.

Tai reiškia, kad laukiama papildomų įrodymų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir, prireikus, atnaujins šią preparato charakteristikų santrauką.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Su antikūnu konjuguoto MMAE (akMMAE) ekspozicija plazmoje didėja proporcingai dozei, kai skiriamos nuo 0,1 mg/kg iki 2,4 mg/kg polatuzumabo vedotino dozės. Po pirmosios 1,8 mg/kg polatuzumabo vedotino dozės skyrimo, vidutinė didžiausioji akMMAE koncentracija (C_{max}) buvo 803 (\pm 233) ng/ml, o ploto po koncentracijos priklausomybės nuo laiko kreivė nuo nulio laiko iki begalybės (AUC_{inf}) buvo 1 860 (\pm 966) dienų·ng/ml. Remiantis populiacijos FK analizės duomenimis nustatyta, kad 3-iojo ciklo akMMAE AUC rodmuo padidėjo maždaug 30 %, lyginant su 1-ojo ciklo AUC rodmeniu, o 6-ojo ciklo AUC rodmuo pasiekė daugiau kaip 90 %. Galutinės pusinės akMMAE eliminacijos laikas po 6-ojo ciklo buvo maždaug 12 dienų (95 % PI: 8,1-19,5 dienos). Remiantis populiacijos FK analizės duomenimis nustatyta, kad apskaičiuotoji akMMAE koncentracija 6-ojo ciklo pabaigoje lygi maždaug 80 % teorinės pusiausvyrinės apykaitos vertės.

Nekonjuguoto MMAE (citotoksinio polatuzumabo vedotino komponento) ekspozicijos didėjo proporcingai dozei, kai buvo skiriamos nuo 0,1 mg/kg iki 2,4 mg/kg polatuzumabo vedotino dozės. MMAE koncentracija plazmoje atitiko susidarymo greitį ribojančią kinetiką. Po pirmosios 1,8 mg/kg polatuzumabo vedotino dozės skyrimo, C_{max} rodmuo buvo 6,82 (\pm 4,73) ng/ml, laikas iki didžiausios koncentracijos plazmoje susidarymo buvo maždaug 2,5 dienos, o galutinės pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 4 dienos. Nekonjuguoto MMAE ekspozicijos plazmoje reikšmės yra < 3 % akMMAE ekspozicijos. Remiantis populiacijos FK analizės duomenimis nustatyta, kad skiriant kartotines vaistinio preparato dozes kas tris savaites nekonjuguoto MMAE ekspozicijos plazmoje (AUC) rodmuo mažėja.

Atlikus populiacijos farmakokinetikos savybių modeliavimą ir duomenų jautrumo analizę buvo apskaičiuota, kad nekonjuguoto MMAE ekspozicija pacientams, kurių kūno svoris viršija 100 kg, padidėja 27 %.

Absorbcija

Polivy skiriamas infuzijos į veną būdu. Vaistinio preparato vartojimo kitais būdais tyrimų neatlikta.

Pasiskirstymas

Populiacijos tyrimų duomenimis apskaičiuota, kad centrinis akMMAE pasiskirstymo tūris buvo 3,15 litro, kuris apytiksliai lygus plazmos tūriui. *In vitro* tyrimų duomenimis, MMAE vidutiniškai jungiasi (71-77 %) su žmogaus plazmos baltymais. MMAE *in vitro* reikšmingai neprisiskverbia į žmogaus eritrocitus; pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje santykis yra nuo 0,79 iki 0,98.

In vitro tyrimų duomenys rodo, kad MMAE yra P-gp substratas, tačiau susidarant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms neslopina P-gp.

Biotransformacija

Tikėtina, kad pacientų organizmuose vyksta polatuzumabo vedotino katabolizmas, dėl kurio susidaro mažų peptidų, aminorūgščių, nekonjuguotas MMAE ir su nekonjuguotu MMAE susijusių katabolitų. MMAE metabolitų kiekiai žmogaus plazmoje nebuvo matuojami.

In vitro tyrimų duomenys rodo, kad MMAE yra CYP3A4/5 substratas, tačiau neindukuoja svarbiausių CYP izofermentų. MMAE yra silpnas nuo poveikio laiko priklausomas CYP3A4/5 inhibitorius, tačiau susidarant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms konkurenciniu būdu neslopina CYP3A4/5.

MMAE neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP2D6.

Eliminacija

Remiantis populiacijos FK analizės duomenimis nustatyta, kad konjuguotas (akMMAE) daugiausia eliminuojamas vykstant nespecifiniam linijinio klirenso mechanizmui, o eliminacijos reikšmė yra 0,9 litro per parą. *In vivo* atliktų tyrimų su žiurkėmis duomenimis, kai joms buvo suleista polatuzumabo vedotino (su radioaktyviuoju izotopu pažymėtu MMAE), nustatyta, kad didesnioji radioaktyvios medžiagos dalis buvo pašalinama su išmatomis, o mažesnė radioaktyvios medžiagos dalis buvo pašalinama su šlapimu.

Vaikų populiacija

Polatuzumabo vedotino farmakokinetikos savybių vaikų (< 18 metų amžiaus) populiacijoje tyrimų neatlikta.

Senyviems pacientams

Remiantis populiacijos FK analizės duomenimis 20-89 metų pacientams nustatyta, kad amžius neturi įtakos akMMAE ir nekonjuguoto MMAE farmakokinetikai. Nebuvo nustatyta reikšmingų akMMAE ir nekonjuguoto MMAE farmakokinetikos rodmenų skirtumų tarp < 65 metų pacientų (n = 187) ir ≥ 65 metų pacientų (n = 273).

Inkštų veiklos sutrikimas

Remiantis populiacijos FK analizės duomenimis, pacientams, kuriems yra nesunkus (KrKl 60-89 ml/min., n = 161) arba vidutinio sunkumo (KrKl 30-59 ml/min., n = 109) inkštų veiklos sutrikimas, nustatytos akMMAE ir nekonjuguoto MMAE ekspozicijos yra panašios kaip nustatytosios

pacientams su normalia inkstų funkcija ($KrKl \geq 90$ ml/min., $n = 185$). Turima nepakankamai duomenų, kad būtų galima įvertinti sunkaus inkstų veiklos sutrikimo ($KrKl 15-29$ ml/min., $n = 3$) įtaką FK. Nėra duomenų apie vaistinio preparato poveikį pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga ir (arba) kuriems atliekama dializė.

Kepenų veiklos sutrikimas

Remiantis populiacijos FK analizės duomenimis, pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų veiklos sutrikimas (AST ar ALT aktyvumas nuo $> 1,0$ iki $2,5 \times VNR$ arba bendrojo bilirubino koncentracija nuo $> 1,0$ iki $1,5 \times VNR$, $n = 54$), nustatytos akMMAE ekspozicijos yra panašios kaip nustatytosios pacientams su normalia kepenų funkcija, tuo tarpu nekonjuguoto MMAE AUC rodmuo yra 40 % didesnis, lyginant su nustatytoju pacientams su normalia kepenų funkcija ($n = 399$).

Turima nepakankamai duomenų, kad būtų galima įvertinti vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimo (bendrojo bilirubino koncentracija $> 1,5-3 \times VNR$, $n = 2$) įtaką FK. Nėra duomenų apie vaistinio preparato poveikį pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas arba kuriems atlikta kepenų transplantacija.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Sisteminis toksinis poveikis

Tiek su žiurkėmis, tiek ir su *cynomolgus* beždžionėmis atliktų tyrimų duomenimis, su MMAE ir polatuzumabo vedotino skyrimu susijęs vyraujantis sisteminis toksinis poveikis buvo grįžtamas toksinis poveikis kaulų čiulpams ir su tuo susiję periferinio kraujo ląstelių pokyčiai.

Genotoksiškumas

Specifinių galimo polatuzumabo vedotino mutageninio poveikio tyrimų neatlikta. Nebuvo nustatyta MMAE mutageninio poveikio, atlikus bakterijų atvirkštinių mutacijų tyrimą (*Ames* testą) ar L5178Y pelių limfomos pažengusių mutacijų tyrimą.

Atlikus žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą buvo nustatytas genotoksinis MMAE poveikis, kuris tikriausiai pasireiškia per aneuginį mechanizmą. Šis mechanizmas atitinka farmakologinį MMAE (kaip mikrotubules ardančio preparato) poveikį.

Kancerogeninis poveikis

Specifinių galimo polatuzumabo vedotino ir (arba) MMAE kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Poveikis vaisingumui

Specifinių polatuzumabo vedotino poveikio gyvūnų vislumui tyrimų neatlikta. Tačiau su žiurkėmis atlikto 4 savaičių trukmės toksinio poveikio tyrimo rezultatai rodo, kad polatuzumabo vedotino skyrimas gali pažeisti patinų reprodukcinę funkciją ir vislumą. Patinams paskyrus ≥ 2 mg/kg preparato dozę buvo nustatyta, kad sėklidžių sėklinių kanalėlių degeneracija neatsistatė po 6 savaičių trukmės laikotarpio neskiriant preparato, o tai koreliavo su sumažėjusiu sėklidžių svoriu ir dideliais pakitimais, nustatytais atlikus nedidelių ir (arba) minkštų sėklidžių nekropsiją.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Specifinių polatuzumabo vedotino teratogeninio poveikio tyrimų su gyvūnais neatlikta. Tačiau 0,2 mg/kg MMAE dozę paskyrus vaikingoms žiurkėms buvo nustatyti embrionų žūtys ir vaisių apsigimimai (įskaitant kyšantį liežuvį, sutrikusią galūnių rotaciją, gastrošizę ir agnatiją). Žiurkėms skiriant 0,2 mg/kg MMAE dozę susidaranti sisteminė ekspozicija (AUC) yra maždaug lygi 50 % AUC rodmens pacientams, kurie vartoja rekomenduojamą 1,8 mg/kg Polivy dozę kas 21 diena.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Gintaro rūgštis
Natrio hidroksidas (pH koregavimui)
Sacharozė
Polisorbatas 20 (E 432)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti ar skiesti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

30 mėnesių

Paruoštas tirpalas

Mikrobiologiniu požiūriu, ištirpinus vaistinį preparatą, paruoštą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu paruoštas tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas, bet paprastai paruoštas tirpalas turėtų būti laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C), nebent vaistinis preparatas buvo tirpinamas laikantis kontroliuojamų ir validuotų aseptikos sąlygų. Nustatyta, kad paruošto tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios iki 72 valandų laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C) ir iki 24 valandų laikant kambario temperatūroje (9 °C – 25 °C).

Praskiestas tirpalas

Mikrobiologiniu požiūriu, paruošą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu infuzinis tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas, bet paprastai infuzinis tirpalas turėtų būti laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C), nebent jis buvo ruošiamas laikantis kontroliuojamų ir validuotų aseptikos sąlygų. Nustatyta, kad paruošto infuzinio tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 6 lentelėje nurodytą trukmę. Praskiestą tirpalą reikia išmesti, jeigu jo laikymo trukmė viršija 6 lentelėje nurodytas ribas.

6 lentelė. Laikymo trukmė, kai buvo nustatyta, jog paruošto infuzinio tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios

Skiediklis, naudotas ruošiant infuzinį tirpalą	Infuzinio tirpalo laikymo sąlygos¹
Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalas	Iki 72 valandų laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C) arba iki 4 valandų laikant kambario temperatūroje (9 °C - 25 °C).
Natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) tirpalas	Iki 72 valandų laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C) arba iki 8 valandų laikant kambario temperatūroje (9 °C - 25 °C).
5 % gliukozės tirpalas	Iki 72 valandų laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C) arba iki 8 valandų laikant kambario temperatūroje (9 °C - 25 °C).

¹ Siekiant užtikrinti vaistinio preparato stabilumą, nurodytos laikymo trukmės viršyti negalima.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polivy 30 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

6 ml tūrio flakonai (bespalvio 1 tipo stiklo), užkimštas kamščiu (fluoruoto plastiko lakštu) ir aliuminio uždoriu su plastikiniu nuplėšiamu dangteliu; flakone yra 30 mg polatuzumabo vedotino. Pakuotėje yra vienas flakonai.

Polivy 140 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

20 ml tūrio flakonai (bespalvio 1 tipo stiklo), užkimštas kamščiu (fluoruoto plastiko lakštu) ir aliuminio uždoriu su plastikiniu nuplėšiamu dangteliu; flakone yra 140 mg polatuzumabo vedotino. Pakuotėje yra vienas flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendrosios atsargumo priemonės

Polivy sudėtyje yra citotoksinių medžiagų. Vaistinio preparato reikia skirti prižiūrint gydytojui, turinčiam citotoksinių vaistinių preparatų vartojimo patirties. Reikia laikytis bendrųjų procedūrų, skirtų tinkamai paruošti ir tvarkyti priešnavikinius bei citotoksinius vaistinius preparatus.

Paruoštame vaistiniame preparate nėra konservantų, todėl jis skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Visu šio vaistinio preparato paruošimo laikotarpiu reikia laikytis tinkamų aseptikos sąlygų.

Prieš vartojimą Polivy privaloma ištirpinti naudojant sterilų injekcinį vandenį ir praskiesti intraveniniame infuziniame maišelyje, kuriame yra natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo, natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės tirpalo.

Ištirpinus, paruošto tirpalo ir paruošto infuzinio tirpalo negalima užšaldyti ar laikyti tiesioginiuose saulės spinduliuose.

Tirpinimo instrukcijos

- Polivy 30 mg: naudodami sterilų švirkštą, lėtai suleiskite 1,8 ml tūrio sterilaus injekcinio vandens į 30 mg Polivy flakoną, kad gautumėte vienai dozei skirtą tirpalą, kuriame yra 20 mg/ml polatuzumabo vedotino. Srovę nukreipkite link flakono sienelės, o ne tiesiogiai į liofilizuotų miltelių gabalėlį.
- Polivy 140 mg: naudodami sterilų švirkštą, lėtai suleiskite 7,2 ml tūrio sterilaus injekcinio vandens į 140 mg Polivy flakoną, kad gautumėte vienai dozei skirtą tirpalą, kuriame yra 20 mg/ml polatuzumabo vedotino. Srovę nukreipkite link flakono sienelės, o ne tiesiogiai į liofilizuotų miltelių gabalėlį.
- Švelniai pasukite flakoną, kol jo turinys visiškai ištirps. Nepurtykite.
- Apžiūrėkite paruoštą tirpalą, ar nepasikeitė jo spalva ir ar jame nesimato pašalinių dalelių. Paruoštas tirpalas turi būti bespalvis ar šviesiai rusvas, skaidrus ar švelniai opalinis tirpalas, ir jame neturi būti matomų dalelių. Nevartokite paruošto tirpalo, jeigu pakitusi jo spalva, tirpalas yra drumstas ar jame yra matomų dalelių.

Skiedimo instrukcijos

1. Polivy būtina praskiesti iki galutinės 0,72-2,7 mg/ml koncentracijos intraveniniame infuziniame maišelyje, kurio mažiausias tūris gali būti 50 ml ir kuriame yra 9 mg/ml natrio chlorido injekcinio tirpalo, 4,5 mg/ml natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės tirpalo.
2. Apskaičiuokite reikiamą 20 mg/ml paruošto tirpalo tūrį, kad būtų gauta reikalinga dozė (žr. toliau):

Bendroji Polivy dozė (ml), kurią reikia praskiesti =
$$\frac{\text{Polivy dozė (mg/kg)} \times \text{paciento kūno svoris (kg)}}{\text{Paruošto tirpalo koncentracija (20 mg/ml)}}$$

3. Naudodami sterilų švirkštą įtraukite reikiamą paruošto tirpalo tūrį iš Polivy flakono ir jį praskieskite suleidami į intraveninį infuzinį maišelį. Flakone likusią nesunaudoto paruošto tirpalo dalį reikia išmesti.
4. Švelniai sumaišykite infuziniame maišelyje esantį tirpalą lėtai apversdami maišelį. Nepurtykite.
5. Apžiūrėkite, ar infuziniame maišelyje esančiame tirpale nesimato dalelių; jei yra matomų dalelių, infuzinį maišelį reikia išmesti.

Venkite paruošto infuzinio tirpalo transportavimo, kadangi dėl purtymo gali pasireikšti vaistinio preparato agregacija. Jeigu paruoštas infuzinis tirpalas bus transportuojamas, iš infuzinio maišelio pašalinkite orą, o transportavimo trukmę apribokite iki 30 minučių laikant kambario temperatūroje (9 °C – 25 °C) arba iki 24 valandų laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C). Jeigu buvo pašalintas oras, infuzijai būtina naudoti infuzijos sistemą su ventiliu, kad infuzijos metu būtų užtikrintas tinkamas dozavimas. Bendroji praskiesto tirpalo laikymo trukmė, įskaitant transportavimą, negali viršyti 6 lentelėje nurodytos laikymo trukmės (žr. 6.3 skyrių).

Polivy reikia suleisti per atskirą infuzijos sistemą, kurios viduje yra ar prie kurios prijungtas sterilus, nepirogeniškas, baltymų nesujungiantis filtras (su 0,2 mikrometro arba 0,22 mikrometro dydžio angomis), bei kateterį.

Polivy yra suderinamas su intraveninių infuzinių maišeliais, kai su preparatu kontaktuoja medžiagos, pagamintos iš polivinilchlorido (PVC) ar poliolefinų, tokių kaip polietilenas (PE) ir polipropilenas. Be to, nebuvo nustatyta nesuderinamumo su infuzijos sistemomis ar infuzijos priemonėmis, kai su preparatu kontaktavo medžiagos, pagamintos iš PVC, PE, poliuretano, polibutadieno, akrilonitrilo butadieno stireno, polikarbonato, polieteruretano, fluoruoto etilenpropileno ar politetrafluoretileno, bei su filtro membranomis, pagamintomis iš polietersulfono ar polisulfono.

Tvarkymas

Polivy skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. sausio 16 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. gruodžio 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2021 m. gegužės 5 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Šveicarija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsnio 4 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant įrodyti polatuzumabo vedotino saugumą ir veiksmingumą, gydant DDBLL, registruotojas turi pateikti rezultatus atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo GO39942, kuriame vertinamas polatuzumabo vedotinas kartu su R-CHP (rituksimabo, ciklofosfamidu, doksorubicinu, prednizonu), lygint su R-CHOP, pacientams, kuriems anksčiau nebuvo gydoma difuzinė didelių B ląstelių limfoma.	2021 m. ketvirtasis ketvirtis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Polivy 140 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
polatuzumabas vedotinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 140 mg polatuzumabo vedotino.
Ištirpinus, kiekviename tirpalo mililitre yra 20 mg polatuzumabo vedotino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Gintaro rūgštis, natrio hidroksidas, sacharozė, polisorbatas 20.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas
Negalima purtyti

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1388/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Polivy 140 mg milteliai koncentratui
polatumabas vedotinas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Ištirpinus ir praskiedus i.v.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

140 mg

6. KITA

Citotoksiškas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Polivy 30 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
polatuzumabas vedotinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 30 mg polatuzumabo vedotino.
Ištirpinus, kiekviename tirpalo mililitre yra 20 mg polatuzumabo vedotino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Gintaro rūgštis, natrio hidroksidas, sacharozė, polisorbatas 20.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas
Negalima purtyti

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1388/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Polivy 30 mg milteliai koncentratui
polatumabas vedotinas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Ištirpinus ir praskiedus i.v.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 mg

6. KITA

Citotoksiškas

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Polivy 30 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui Polivy 140 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui polatumumabas vedotinas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Polivy ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Polivy
3. Kaip skiriamas Polivy
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Polivy
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Polivy ir kam jis vartojamas

Kas yra Polivy

Polivy yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos polatumumabo vedotino.

Kam Polivy vartojamas

Polivy skirtas „difuzine didelių B ląstelių limfoma“ sergančių pacientų gydymui, kai ši liga atsinaujina ar nepalengvėjo anksčiau skyrus bent vieną gydymo kursą ir kai pacientams negalima atlikti kamieninių ląstelių transplantacijos.

Difuzinė didelių B ląstelių limfoma yra tam tikras vėžio tipas, kuris išsivysto iš B limfocitų, dar vadinamų B ląstelėmis. Tai tam tikro tipo kraujo ląstelės.

Kaip Polivy veikia

Polivy sudėtyje esanti veiklioji medžiaga sudaryta iš monokloninio antikūno, sujungto su vėžinėms ląstelėms naikinti skirta medžiaga MMAE. Vaisto dalį sudarantis monokloninis antikūnas prisijungia prie tikslinių B ląstelių. Prisijungęs prie B ląstelių, vaistas išskiria MMAE į šių ląstelių vidų bei sukelia jų žūtį.

Su kokiais kitais vaistais skiriamas Polivy

Polivy skiriamas derinyje su dviem kitais vaistais nuo vėžio, vadinamais rituksimabu ir bendamustinu.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Polivy

Polivy Jums skirti negalima

- jeigu yra alergija polatuzumabui vedotinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu dėl to nesate tikri, prieš Jums paskiriant Polivy pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš Jums paskiriant Polivy, jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų sąlygų (arba dėl to nesate tikri):

- Jums kada nors anksčiau buvo pasireiškę galvos smegenų ar nervų sutrikimų, tokių kaip:
 - sutrikusi atmintis,
 - sutrikęs judėjimas ar pakitę Jūsų organizmo jutimai, pavyzdžiui, dilgčiojimo, deginimo, skausmo ar diskomforto pojūtis net švelniai prisilietus,
 - sutrikęs regėjimas;
- Jums kada nors anksčiau buvo kepenų veiklos sutrikimų;
- manote, kad galite sirgti infekcine liga arba anksčiau sirgote užsitęsusia ar pasikartojančia infekcija, pavyzdžiui, pūsleline (žr. 4 skyriaus poskyrį „Infekcijos“);
- ketinate netrukus skiepytis arba žinote, kad Jums reikės skiepytis artimiausioje ateityje.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų (arba dėl to nesate tikri), prieš Jums paskiriant Polivy pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Atkreipkite dėmesį į toliau nurodytą šalutinį poveikį

Polivy gali sukelti kai kurių sunkių šalutinių reiškinių, apie kurių pasireiškimą turėtumėte nedelsdami pasakyti gydytojui arba slaugytojui. Tokie reiškiniai nurodyti toliau.

Mielosupresija

Mielosupresija yra tokia būklė, kai sulėtėja kraujo ląstelių gamybos procesai, todėl sumažėja raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir trombocitų skaičius. Gydytojas paskirs atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų ląstelių skaičių Jūsų kraujyje.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireiškia:

- šaltkrėtis ar šiuropulys;
- karščiavimas;
- galvos skausmas;
- nuovargio jausmas;
- galvos svaigimo pojūtis;
- odos pablyškimas;
- neįprastas kraujavimas, poodinės kraujosruvos, ilgesnis nei įprastai kraujavimas po kraujo mėginio paėmimo arba kraujavimas iš dantenu.

Periferinė neuropatija

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireiškia kokių nors odos jutimų sutrikimų ar pokyčių, ypatingai plaštakose ar pėdose, pavyzdžiui:

- tirpimas;
- dilgčiojimo pojūtis;
- deginimo pojūtis;
- skausmas;
- diskomforto pojūtis ar silpnumas.

Jeigu kurių nors iš šių simptomų Jums jau buvo prieš pradedant gydymą Polivy, nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu gydymo metu pastebėtumėte kokių nors jų pokyčių.

Jeigu Jums pasireiškia periferinės neuropatijos simptomų, gydytojas gali sumažinti Jums skiriamo vaisto dozę.

Infekcijos

Infekcijų požymiai ir simptomai skirtingiems asmenims gali būti įvairūs, tačiau tučtuojau pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireikštų tokių infekcijos simptomų:

- karščiavimas;
- kosulys;
- krūtinės ląstos skausmas;
- nuovargis;
- skausmingas išbėrimas;
- gerklės skausmas;
- deginimo pojūtis šlapinantis;
- silpnumo ar bendrojo negalavimo pojūtis.

Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

PDL yra labai reta ir pavojų gyvybei lemianti galvos smegenų infekcinė liga, kuri pasireiškė vienam pacientui, gydytam Polivy kartu su bendamustinu ir obinutuzumabu vadinamu kitu vaistu.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireiškia:

- sutrikusi atmintis;
- sutrikęs kalbėjimas;
- apsunkinta eisena;
- sutrikęs regėjimas.

Jeigu kurių nors iš šių simptomų Jums jau buvo prieš pradedant gydymą Polivy, nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu gydymo metu pastebėtumėte kokių nors jų pokyčių. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Naviko irimo sindromas

Kai kuriems pacientams dėl greito vėžinių ląstelių irimo gydymo metu gali neįprastai padidėti tam tikrų medžiagų (pavyzdžiui, kalio ir šlapimo rūgšties) kiekiai kraujyje. Tai vadinama naviko irimo sindromu. Gydytojas, vaistininkas ar slaugytojas paskirs atlikti kraujo tyrimus, kad Jums nustatytų galimą šios būklės pasireiškimą.

Su infuzija susijusios reakcijos

Gali pasireikšti su infuzija susijusių reakcijų, alerginių ar anafilaksinių (sunkesnės alergijos) reakcijų. Jums skiriamos infuzijos metu ir dar 30-90 minučių po infuzijos pabaigos gydytojas ar slaugytojas stebės Jūsų būklę dėl galimo šalutinio poveikio pasireiškimo. Jeigu Jums pasireikštų kokių nors sunkių reakcijų, gydytojas gali nutraukti gydymą Polivy.

Kepenų pažeida

Vartojant šio vaisto gali pasireikšti kepenų ląstelių uždegimas ar pažeida, ir dėl to sutrikti normali kepenų veikla. Pažeistos kepenų ląstelės į kraujotaką gali išskirti didesnius tam tikrų medžiagų (kepenų fermentų ir bilirubino) kiekius, kuriuos galima nustatyti atliekant kraujo tyrimus.

Daugeliu atvejų Jums nepasireikš jokių simptomų, tačiau nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums atsirastų:

- odos ir akių baltymų pageltimas (gelta).

Prieš pradėdamas gydymą ir reguliariai gydymo metu gydytojas paskirs atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų įvertinti Jūsų kepenų funkciją.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir jaunuoliams iki 18 metų amžiaus. Taip yra dėl to, kad neturima informacijos apie vaisto vartojimą šios amžiaus grupės asmenims.

Kiti vaistai ir Polivy

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant įsigytus be recepto ir augalinius preparatus) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Kontracepcija (moterims ir vyrams)

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, privalote naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir dar 9 mėnesius po paskutiniosios Polivy dozės vartojimo.

Vyrai privalo naudoti kontracepcijos priemones gydymo metu ir dar 6 mėnesius po paskutiniosios Polivy dozės vartojimo.

Nėštumas

Labai svarbu, kad prieš pradėdamas gydymą ir gydymo metu pasakytumėte gydytojui, jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti. Taip yra dėl to, kad Polivy vartojimas gali pakenkti Jūsų kūdikio sveikatai. Neturėtumėte vartoti šio vaisto nėštumo metu, nebent Jūs ir Jūsų gydytojas nusprendėte, kad gydymo nauda Jums viršija galimą žalą Jūsų negimusiam kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Gydymosi Polivy metu ir mažiausiai 3 mėnesius po paskutinės dozės žindyti negalima, kadangi nedidelis Polivy kiekis gali išsiskirti į motinos pieną.

Vaisingumas

Šiuo vaistu gydomiems vyrams patartina prieš pradėdamas gydymą išsaugoti spermos mėginius.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Polivy Jūsų gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti kokius nors įrankius ar mechanizmus veikia silpnai. Jeigu gydymo metu Jums pasireikštų su infuzija susijusių reakcijų ar nervų pažaida arba jeigu jaustumėte nuovargį, silpnumą ar galvos svaigimą (žr. 4 skyrių) nevairuokite, nevažiuokite dviračiu ir nevaldykite įrankių ar mechanizmų, kol šios reakcijos neišnyks.

Daugiau informacijos apie šalutinį poveikį pateikiama 4 skyriuje.

Polivy sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip skiriamas Polivy

Polivy skiriamas prižiūrint gydytojui, kuris turi tokio gydymo skyrimo patirties. Vaisto bus leidžiama į veną 90 minučių trukmės infuzijos būdu.

Kokia Polivy dozė skiriama

Šio vaisto dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio.

- Įprasta pradinė dozė yra 1,8 mg kiekvienam Jūsų kūno svorio kilogramui.
- Jeigu Jums pasireikštų periferinė neuropatija, gydytojas gali sumažinti Jums skiriamą dozę iki 1,4 mg kiekvienam Jūsų kūno svorio kilogramui.

Jums bus skiriami 6 gydymo Polivy ciklai derinyje su dviem kitais vaistais, vadinamais rituksimabu ir bendamustinu.

Kiekvieno gydymo ciklo trukmė yra 21 diena.

Pamiršus pavartoti Polivy dozę

Jeigu pamirštumėte atvykti vaisto suleidimo vizitui, nedelsdami susitarkite dėl kito vizito. Tam, kad gydymas būtų kuo veiksmingesnis, labai svarbu nepraleisti nė vienos vaisto dozės.

Nustojus vartoti Polivy

Nenutraukite gydymosi Polivy, nebent tai padaryti nurodė gydytojas. Taip yra dėl to, kad nutraukus gydymą Jūsų būklės gali pablogėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šio vaisto buvo nustatytas toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireikštų kuris nors toliau išvardytas sunkus šalutinis poveikis – Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos. Tai gali būti naujai atsiradę simptomai arba pakitę jau esantys simptomai:

- karščiavimas ir šaltkrėtis;
- išbėrimas ar dilgėlinė;
- sunkios infekcijos;
- pneumonija (plaučių infekcija);
- *herpes* viruso sukelta infekcija;
- virusinės infekcijos;
- neįprastas kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas po oda;
- sutrikusi atmintis, apsunkintas kalbėjimas, sutrikę vaikščiojimas ar regėjimas;
- odos ar akių baltymų pageltimas.

Kitas šalutinis poveikis

Pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireikštų kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- sunkios infekcijos;
- karščiavimas;
- kosulys;
- vėmimas;
- pneumonija (plaučių infekcija);
- viduriavimas ar vidurių užkietėjimas;
- šleikštulio pojūtis (pykinimas);
- pilvo skausmas;
- nuovargio pojūtis (anemija);
- apetito stoka;
- sumažėjęs kūno svoris;
- su infuzija susijusios reakcijos;
- peršalimas;
- galvos svaigimas;
- neįprasti jutimai.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- šaltkrėtis;
- virusinės infekcijos;
- *herpes* viruso sukelta infekcija;
- apsunkintas vaikščiojimas;
- plaučių uždegimas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje;
- sąnarių skausmas;
- niežėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti (kaip pranešti žiūrėkite žemiau). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

VVKT prie LR SAM

Žirmūnų g. 139A

LT 09120, Vilnius

Tel: 8 800 73568

Faksas: 8 800 20131

El. paštas: NepageidaujamaR@vvkt.lt

Interneto svetainė: www.vvkt.lt

5. Kaip laikyti Polivy

Polivy bus laikomas sveikatos priežiūros specialistų ligoninėje ar kitoje asmens sveikatos priežiūros įstaigoje. Laikymo sąlygos nurodytos toliau.

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir flakono po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
- Negalima užšaldyti.
- Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Polivy sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra polatuzumabas vedotinas.
- Polivy 30 mg: kiekviename flakone yra 30 miligramų (mg) polatuzumabo vedotino.
- Polivy 140 mg: kiekviename flakone yra 140 miligramų (mg) polatuzumabo vedotino. Ištirpinus, kiekviename tirpalo mililitre (ml) yra 20 mg polatuzumabo vedotino.
- Pagalbinės medžiagos yra: gintaro rūgštis, natrio hidroksidas, sacharozė, polisorbatas 20 (žr. poskyrį „Polivy sudėtyje yra natrio“).

Polivy išvaizda ir kiekis pakuotėje

Polivy milteliai infuzinio tirpalo koncentratui yra baltos ar pilkšvai baltos spalvos miltelių gabalėlis, tiekiamas stikliniame flakone.

Kiekvienoje Polivy pakuotėje yra vienas flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Lietuva

UAB „Roche Lietuva“
Tel: +370 5 2546799

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2021 m. gegužės mėn.

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Reikia laikytis procedūrų, skirtų tinkamai paruošti ir tvarkyti priešnavikinius vaistinius preparatus.

Tirpinimo instrukcijos

- Polivy 30 mg: naudodami sterilų švirkštą, lėtai suleiskite 1,8 ml tūrio sterilaus injekcinio vandens į 30 mg Polivy flakoną, kad gautumėte vienai dozei skirtą tirpalą, kuriame yra 20 mg/ml polatuzumabo vedotino. Srovę nukreipkite link flakono sienelės, o ne tiesiogiai į liofilizuotų miltelių gabalėlį.
- Polivy 140 mg: naudodami sterilų švirkštą, lėtai suleiskite 7,2 ml tūrio sterilaus injekcinio vandens į 140 mg Polivy flakoną, kad gautumėte vienai dozei skirtą tirpalą, kuriame yra 20 mg/ml polatuzumabo vedotino. Srovę nukreipkite link flakono sienelės, o ne tiesiogiai į liofilizuotų miltelių gabalėlį.
- Švelniai pasukiokite flakoną, kol jo turinys visiškai ištirps. Nepurtykite.
- Apžiūrėkite paruoštą tirpalą, ar nepasikeitė jo spalva ir ar jame nesimato pašalinių dalelių. Paruoštas tirpalas turi būti bespalvis ar šviesiai rusvas, skaidrus ar švelniai opalinis tirpalas, ir jame neturi būti matomų dalelių. Nevartokite paruošto tirpalo, jeigu pakitusi jo spalva, tirpalas yra drumstas ar jame yra matomų dalelių.

Skiedimo instrukcijos

1. Polivy būtina praskiesti iki galutinės 0,72-2,7 mg/ml koncentracijos intraveniniame infuziniame maišelyje, kurio mažiausias tūris gali būti 50 ml ir kuriame yra 9 mg/ml natrio chlorido injekcinio tirpalo, 4,5 mg/ml natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės tirpalo.
2. Apskaičiuokite reikiamą 20 mg/ml paruošto tirpalo tūrį, kad būtų gauta reikalinga dozė (žr. toliau):

$$\text{Bendroji Polivy dozė (ml), kurią reikia praskiesti} = \frac{\text{Polivy dozė (mg/kg)} \times \text{paciento kūno svoris (kg)}}{\text{Paruošto tirpalo koncentracija (20 mg/ml)}}$$

3. Naudodami sterilų švirkštą įtraukite reikiamą paruošto tirpalo tūrį iš Polivy flakono ir jį praskieskite suleisdami į intraveninę infuzinį maišelį. Flakone likusią nesunaudoto paruošto tirpalo dalį reikia išmesti.
4. Švelniai sumaišykite infuziniame maišelyje esantį tirpalą lėtai apversdami maišelį. Nepurtykite.
5. Apžiūrėkite, ar infuziniame maišelyje esančiame tirpale nesimato dalelių; jei yra matomų dalelių, infuzinį maišelį reikia išmesti.

Paruoštas tirpalas

Mikrobiologiniu požiūriu, ištirpinus vaistinį preparatą, paruoštą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu paruoštas tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas, bet paprastai paruoštas tirpalas turėtų būti laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C), nebent vaistinis preparatas buvo tirpinamas laikantis kontroliuojamų ir validuotų aseptikos sąlygų. Nustatyta, kad paruošto tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios iki 72 valandų laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C) ir iki 24 valandų laikant kambario temperatūroje (9 °C – 25 °C).

Praskiestas tirpalas

Mikrobiologiniu požiūriu, paruošą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu infuzinis tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas, bet paprastai infuzinis tirpalas turėtų būti laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C), nebent jis buvo ruošiamas laikantis kontroliuojamų ir validuotų aseptikos sąlygų. Nustatyta, kad paruošto infuzinio tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios toliau pateiktoje 1 lentelėje

nurodytą trukmę. Praskiestą Polivy tirpalą išmeskite, jeigu jo laikymo trukmė viršija 1 lentelėje nurodytas ribas.

1 lentelė. Laikymo trukmė, kai buvo nustatyta, jog paruošto infuzinio tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios

Skiediklis, naudotas ruošiant infuzinį tirpalą	Infuzinio tirpalo laikymo sąlygos¹
Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalas	Iki 72 valandų laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C) arba iki 4 valandų laikant kambario temperatūroje (9 °C - 25 °C).
Natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) tirpalas	Iki 72 valandų laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C) arba iki 8 valandų laikant kambario temperatūroje (9 °C - 25 °C).
5 % gliukozės tirpalas	Iki 72 valandų laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C) arba iki 8 valandų laikant kambario temperatūroje (9 °C - 25 °C).

¹ Siekiant užtikrinti vaistinio preparato stabilumą, nurodytos laikymo trukmės viršyti negalima.