

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Polivy 140 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats enthält 140 mg Polatuzumab Vedotin.

Nach Rekonstitution enthält jeder ml 20 mg Polatuzumab Vedotin.

Polatuzumab Vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bestehend aus dem Mitosehemmstoff Monomethyl-Auristatin-E (MMAE), der kovalent an einen gegen CD79b gerichteten monoklonalen Antikörper gebunden ist (rekombinantes humanisiertes Immunglobulin G1 [IgG1]), hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Weißer bis gräulich-weißer Lyophilisat-Kuchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Polivy darf nur unter Aufsicht von in der Diagnose und Behandlung von Krebspatienten erfahrenem medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Polivy beträgt 1,8 mg/kg, angewendet als intravenöse Infusion alle 21 Tage, in Kombination mit Bendamustin und Rituximab über 6 Zyklen. Polivy, Bendamustin und Rituximab können in beliebiger Reihenfolge an Tag 1 eines jeden Zyklus angewendet werden. Wird Bendamustin mit Polivy angewendet, beträgt die empfohlene Dosis von Bendamustin 90 mg/m²/Tag an Tag 1 und Tag 2 eines jeden Zyklus und die empfohlene Dosis von Rituximab 375 mg/m² an Tag 1 eines jeden Zyklus. Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrungen bei Patienten, die mit 1,8 mg/kg Polivy bei einer Gesamtdosis von > 240 mg behandelt werden, wird empfohlen, die Dosis von 240 mg/Zyklus nicht zu überschreiten.

Wenn nicht bereits eine Prämedikation besteht, ist bei Patienten vor Anwendung von Polivy eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum zu verabreichen.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine geplante Dosis von Polivy versäumt wurde, ist sie so bald wie möglich nachzuholen und das Anwendungsschema so anzupassen, dass ein 21-tägiges Intervall zwischen den Dosen beibehalten wird.

Dosisanpassungen

Wenn bei einem Patienten eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, ist die Infusionsrate von Polivy zu verlangsamen oder die Anwendung zu unterbrechen. Die Anwendung von Polivy ist umgehend und dauerhaft abzubrechen, wenn bei einem Patienten eine lebensbedrohliche Reaktion auftritt.

Für Dosisanpassungen bei peripherer Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4) siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Dosisanpassungen von Polivy bei peripherer Neuropathie (PN)

Schweregrad der PN an Tag 1 eines jeden Zyklus	Dosisanpassungen
Grad 2 - 3	Polivy-Behandlung unterbrechen bis Verbesserung auf \leq Grad 1. Bei Verbesserung auf Grad \leq 1 an oder vor Tag 14, Behandlung mit Polivy mit dauerhaft reduzierter Dosis von 1,4 mg/kg fortsetzen. Wenn bereits eine Dosisreduktion auf 1,4 mg/kg erfolgt ist, Behandlung mit Polivy abbrechen. Wenn keine Verbesserung auf Grad \leq 1 an oder vor Tag 14 eingetreten ist, Behandlung mit Polivy abbrechen.
Grad 4	Behandlung mit Polivy abbrechen.

Für Dosisanpassungen bei Myelosuppression, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Dosisanpassungen von Polivy, Bendamustin und Rituximab bei Myelosuppression

Schweregrad der Myelosuppression an Tag 1 eines jeden Zyklus	Dosisanpassung¹
Grad 3 - 4 Neutropenie	<p>Jegliche Behandlung unterbrechen, bis Wiederanstieg der Neutrophilenzahl auf > 1.000/μl.</p> <p>Bei Wiederanstieg der Neutrophilenzahl auf > 1.000/μl an oder vor Tag 7, Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung ohne zusätzliche Dosisreduktionen.</p> <p>Bei Wiederanstieg der Neutrophilenzahl auf > 1.000/μl nach Tag 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung mit Dosisreduktion von Bendamustin entweder von 90 mg/m² auf 70 mg/m² oder von 70 mg/m² auf 50 mg/m². • Wenn bereits eine Dosisreduktion von Bendamustin auf 50 mg/m² erfolgt ist, Behandlung komplett abbrechen.
Grad 3 – 4 Thrombozytopenie	<p>Jegliche Behandlung unterbrechen, bis Wiederanstieg der Thrombozyten auf > 75.000/μl.</p> <p>Bei Wiederanstieg der Thrombozyten auf > 75.000/μl an oder vor Tag 7, Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung ohne Dosisreduktionen.</p> <p>Bei Wiederanstieg der Thrombozyten auf > 75.000/μl nach Tag 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung mit Dosisreduktion von Bendamustin entweder von 90 mg/m² auf 70 mg/m² oder von 70 mg/m² auf 50 mg/m². • Wenn bereits eine Dosisreduktion von Bendamustin auf 50 mg/m² erfolgt ist, Behandlung komplett abbrechen.

¹Wenn die Primärursache lymphombedingt ist, muss die Dosis von Bendamustin möglicherweise nicht reduziert werden.

Für Dosisanpassungen bei infusionsbedingten Reaktionen, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Dosisanpassungen von Polivy, Bendamustin und Rituximab bei infusionsbedingten Reaktionen (infusion-related reaction, IRR)

Schweregrad der IRR an Tag 1 eines jeden Zyklus	Dosisanpassung
Grad 1 – 3 IRR	<p>Unterbrechung der Polivy-Infusion und Einleitung einer unterstützenden Behandlung.</p> <p>Beim ersten Auftreten von Giemen, Bronchospasmus oder einer generalisierten Urtikaria von Grad 3, Behandlung mit Polivy dauerhaft abbrechen.</p> <p>Bei wiederkehrendem Giemen oder Urtikaria von Grad 2 oder dem wiederkehrenden Auftreten jeglicher Symptome von Grad 3, Behandlung mit Polivy dauerhaft abbrechen.</p> <p>Andernfalls kann die Infusion, nach vollständigem Abklingen der Symptome, mit einer um 50 % verringerten Infusionsgeschwindigkeit wie vor der Unterbrechung fortgeführt werden. Treten keine weiteren infusionsbedingten Reaktionen auf, kann die Infusionsgeschwindigkeit in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten erhöht werden.</p> <p>Beim nächsten Behandlungszyklus Polivy über 90 Minuten infundieren. Treten keine infusionsbedingten Reaktionen auf, können die nachfolgenden Infusionen über 30 Minuten verabreicht werden. Vor jedem Behandlungszyklus Prämedikation verabreichen.</p>
Grad 4 IRR	<p>Infusion von Polivy sofort abbrechen.</p> <p>Einleitung einer unterstützenden Behandlung.</p> <p>Behandlung mit Polivy dauerhaft abbrechen.</p>

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahre ist keine Dosisanpassung von Polivy erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung von Polivy erforderlich. Eine Dosisempfehlung für Patienten mit CrCl < 30 ml/min wurde aufgrund begrenzter Daten nicht bestimmt.

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Polivy bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin größer als $1,5 \times$ obere Normalgrenze [upper limit of normal, ULN]) ist zu vermeiden.

Eine Anpassung der Anfangsdosis ist nicht erforderlich, wenn Polivy bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin größer als ULN bis kleiner oder gleich $1,5 \times$ ULN oder Aspartat-Aminotransferase [AST] größer als ULN) angewendet wird.

In der Studienpopulation mit leichter Leberfunktionsstörung [definiert als AST oder ALT $> 1,0$ bis $2,5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5 \times$ ULN] gab es einen Anstieg der unkonjugierten MMAE-Exposition um 40 %, der als klinisch nicht signifikant eingestuft wurde.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Polivy bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Polivy wird intravenös angewendet.

Die Initialdosis von Polivy ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu verabreichen. Die Patienten sind während der Infusion und für mindestens 90 Minuten nach Beendigung der Initialdosis auf IRR/Überempfindlichkeitsreaktionen zu überwachen.

Wenn die vorherige Infusion gut vertragen wurde, kann die nachfolgende Dosis von Polivy als 30-minütige Infusion verabreicht werden und die Patienten sind während der Infusion und für mindestens 30 Minuten nach Beendigung der Infusion zu überwachen.

Polivy muss unter aseptischen Bedingungen und unter Aufsicht von Angehörigen von Gesundheitsberufen rekonstituiert und verdünnt werden. Polivy ist als intravenöse Infusion durch ein eigenes Infusionssystem, das mit einem sterilen, pyrogenfreien, Inline- oder Add-on-Filter (0,2 oder 0,22 Mikrometer Porengröße) mit niedriger Proteinbindungskapazität und einem Katheter ausgestattet ist, anzuwenden. Polivy darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Vorsichtsmaßnahmen vor Handhabung oder Anwendung des Arzneimittels

Polivy enthält eine zytotoxische Komponente, die kovalent an den monoklonalen Antikörper gebunden ist. Angemessene Verfahren für die korrekte Handhabung und Beseitigung sind zu befolgen (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Myelosuppression

Schwerwiegende und schwere Neutropenie und febrile Neutropenie wurden bereits im ersten Zyklus bei Patienten berichtet, die mit Polivy behandelt wurden. Die prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) war in der klinischen Entwicklung vorgeschrieben und ist in Erwägung zu ziehen. Thrombozytopenie oder Anämie von Grad 3 oder 4 können ebenfalls unter Anwendung von Polivy auftreten. Das große Blutbild ist vor jeder Anwendung von Polivy zu überprüfen. Eine häufigere Überwachung der Laborwerte und/oder ein Aufschub oder ein Abbruch der Behandlung mit Polivy ist bei Patienten mit Neutropenie und Thrombozytopenie von Grad 3 oder 4 in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Periphere Neuropathie (PN)

Eine PN wurde bei mit Polivy behandelten Patienten bereits im ersten Zyklus berichtet und das Risiko steigt mit aufeinanderfolgenden Dosen an. Bei Patienten mit vorbestehender PN kann es zu einer Verschlechterung dieser Nebenwirkung kommen. Bei der PN, die unter Behandlung mit Polivy berichtet wurde, handelt es sich überwiegend um sensorische PN. Dennoch wurde auch motorische und sensomotorische PN berichtet. Patienten sind auf Symptome einer PN, wie Hypästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Dysästhesie, neuropathische Schmerzen, Gefühl des Brennens, Muskelschwäche und Gangstörungen zu überwachen. Bei Patienten, bei denen eine neue PN auftritt oder sich eine PN verschlechtert, kann ein Aufschub, eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung mit Polivy erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Infektionen

Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödlich verlaufende Infektionen, einschließlich opportunistische Infektionen, wie Pneumonie (einschließlich *Pneumocystis jirovecii* und andere durch Pilze verursachte Pneumonien), Bakteriämie, Sepsis, Herpesinfektion und Zytomegalievirus-Infektion, wurden bei Patienten unter Behandlung mit Polivy berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Reaktivierung latenter Infektionen wurde berichtet. Patienten sind während der Behandlung engmaschig auf Anzeichen bakterieller, mykotischer oder viraler Infektionen zu überwachen und müssen medizinischen Rat einholen, wenn bei ihnen Anzeichen und Symptome auftreten. Eine antiinfektive Prophylaxe ist über den gesamten Zeitraum der Behandlung mit Polivy in Betracht zu ziehen. Bei Vorliegen einer aktiven schweren Infektion ist Polivy nicht zu verabreichen. Polivy und jegliche gleichzeitige Chemotherapie ist bei Patienten, bei denen schwerwiegende Infektionen auftreten, abzubrechen.

Humaner Immundefizienz-Virus (HIV)

Polivy wurde bei Patienten mit HIV nicht untersucht. Hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung von CYP3A-Inhibitoren, siehe Abschnitt 4.5.

Immunisierung

Lebend- oder attenuierte Lebendimpfstoffe sind nicht gleichzeitig mit der Behandlung anzuwenden. Es wurden keine Studien bei Patienten durchgeführt, die kurz vor Behandlungsbeginn Lebendimpfstoffe erhalten haben.

Progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML)

PML wurde unter Behandlung mit Polivy berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind engmaschig auf neue oder sich verschlechternde neurologische, kognitive oder Verhaltensveränderungen, die auf eine PML hinweisen, zu überwachen. Wenn Verdacht auf eine PML besteht, ist die Behandlung mit Polivy und jegliche gleichzeitige Chemotherapie zu unterbrechen und wenn die Diagnose bestätigt wird, dauerhaft abzusetzen.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Für Patienten mit hoher Tumorlast und schnell proliferierendem Tumor kann ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines TLS bestehen. Geeignete Maßnahmen/eine geeignete Prophylaxe in Übereinstimmung mit lokalen Leitlinien sind vor Beginn der Behandlung mit Polivy zu ergreifen. Während einer Behandlung mit Polivy sind Patienten engmaschig auf das Auftreten eines TLS zu überwachen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Polivy kann IRR verursachen, einschließlich schwere Fälle. Verzögerte IRR bis zu 24 Stunden nach der Behandlung mit Polivy sind aufgetreten. Vor der Behandlung mit Polivy sind ein Antihistaminikum und ein Antipyretikum zu verabreichen und die Patienten sind während der Infusion engmaschig zu überwachen. Tritt eine IRR auf, ist die Infusion zu unterbrechen und entsprechende medizinische Maßnahmen sind einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2).

Embryo-fetale Toxizität

Basierend auf dem Wirkmechanismus und präklinischen Studien kann Polivy bei Anwendung an Schwangeren den Fötus schädigen (siehe Abschnitt 5.3). Schwangere sind über das Risiko für den Fötus aufzuklären.

Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit Polivy und für mindestens 9 Monate nach der letzten Dosis, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6). Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit Polivy und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Fertilität

In präklinischen Studien führte Polatuzumab Vedotin zu testikulärer Toxizität und kann die männliche Reproduktionsfähigkeit und Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

Deswegen wird Männern, die mit Polivy behandelt werden, geraten, vor Behandlungsbeginn Spermaproben einfrieren und aufbewahren zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).

Ältere Patienten

Von den 173 Patienten, die in der Studie GO29365 mit Polivy behandelt wurden, waren 95 (55 %) \geq 65 Jahre. Patienten \geq 65 Jahre hatten numerisch eine höhere Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen (64 %) als Patienten $<$ 65 Jahre (53 %). Klinische Studien mit Polivy schlossen keine ausreichende Anzahl an Patienten \geq 65 Jahre ein, um zu ermitteln, ob sie anders auf Polivy ansprechen als jüngere Patienten.

Hepatotoxizität

Schwerwiegende Fälle von Hepatotoxizität, die vergleichbar mit einem hepatozellulären Schaden waren, einschließlich Erhöhungen der Transaminasen und/oder des Bilirubins, sind bei Patienten unter Behandlung mit Polivy aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Eine vorbestehende Lebererkrankung, erhöhte Ausgangs-Leberenzymwerte und gleichzeitig angewendete Arzneimittel können das Risiko erhöhen. Die Leberenzym- und Bilirubinwerte sind zu überwachen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu ‚natriumfrei‘.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien beim Menschen mit Polatuzumab Vedotin zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die CYP3A4-Inhibitoren, -Substrate oder -Induktoren sind und mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die P-gp-Inhibitoren sind

Basierend auf physiologiebasierten pharmakokinetischen Modellen (PBPK) von MMAE, welches aus Polatuzumab Vedotin freigesetzt wird, können starke CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) die Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve (area under the concentration-time curve, AUC) von unkonjugiertem MMAE um 48 % erhöhen. Bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren ist Vorsicht geboten. Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren erhalten (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol), sind engmaschiger auf Anzeichen für Toxizitäten zu überwachen.

Unkonjugiertes MMAE verändert voraussichtlich die AUC gleichzeitig angewendeter Arzneimittel, die CYP3A4-Substrate sind (z. B. Midazolam), nicht.

Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) können die Exposition von unkonjugiertem MMAE verringern.

Arzneimittelwechselwirkungen von Rituximab und Bendamustin in Kombination mit Polatuzumab Vedotin

Die Pharmakokinetik (PK) von Rituximab und Bendamustin wird durch die gleichzeitige Anwendung von Polatuzumab Vedotin nicht beeinflusst. Basierend auf PK-Populationsanalysen wird gleichzeitig angewendetes Rituximab mit um 24 % erhöhter Plasma-AUC von antikörperkonjugiertem MMAE (acMMAE) und um 37 % verringerter unkonjugierter Plasma-AUC von MMAE in Verbindung gebracht. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bendamustin hat keine Wirkung auf acMMAE- und unkonjugierte MMAE-Plasma-AUC.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit Polatuzumab Vedotin und für mindestens 9 Monate nach der letzten Dosis, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Männer

Männliche Patienten von Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit Polatuzumab Vedotin und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zu Schwangeren unter Behandlung mit Polivy. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf dem Wirkmechanismus und präklinischen Studien kann Polatuzumab Vedotin den Fötus schädigen, wenn es bei Schwangeren angewendet wird. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist vor der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchzuführen. Die Anwendung von Polivy während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen, es sei denn der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Polatuzumab Vedotin oder dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sollten während einer Behandlung mit Polivy nicht stillen.

Fertilität

In präklinischen Studien führte Polatuzumab Vedotin zu testikulärer Toxizität und kann die männliche Reproduktionsfähigkeit und Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

Deswegen wird Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, geraten, vor Behandlungsbeginn Spermaproben einfrieren und aufbewahren zu lassen. Männern, die mit Polivy behandelt werden, wird empfohlen während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis kein Kind zu zeugen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Polivy hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. IRR, PN, Fatigue und Schwindel können während der Behandlung mit Polivy auftreten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Innerhalb des gesamten klinischen Entwicklungsprogramms von Polivy haben insgesamt 588 Patienten Polivy erhalten. Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden während der Behandlung und der Nachbeobachtung von vorbehandelten DLBCL-Patienten aus der pivotalen klinischen Studie GO29365 berichtet. Das schließt Patienten aus der Run-in-Phase (n = 6) und randomisierte Patienten (n = 39), die Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR), verglichen zu randomisierten Patienten (n = 39), die nur BR erhielten, ein. Die in den Behandlungsarm randomisierten Patienten erhielten im Median 5 Behandlungszyklen, wohingegen Patienten im Vergleichsarm median 3 Behandlungszyklen erhielten.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ($\geq 30\%$) bei mit Polivy in Kombination mit BR behandelten Patienten waren Anämie (46,7%), Thrombozytopenie (46,7%), Neutropenie (46,7%), Fatigue (40,0%), Diarrhö (37,8%), Übelkeit (33,3%) und Fieber (33,3%). Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 27% der mit Polivy in Kombination mit BR behandelten Patienten berichtet, darunter febrile Neutropenie (6,7%), Fieber (4,4%) und Pneumonie (4,4%).

Nebenwirkungen, die bei $> 5\%$ der Patienten zu einem Abbruch der Therapie führten, waren Thrombozytopenie (8,9%) und Neutropenie (6,7%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend gemäß MedDRA nach Systemorganklasse (system organ class = SOC) und Häufigkeitskategorien aufgelistet.

Die folgenden Häufigkeitskategorien wurden verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL auftraten, die mit Polivy in Kombination mit BR behandelt wurden

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Pneumonie ^a , Herpesvirus-Infektion ^a , Infektion der oberen Atemwege
Häufig	Sepsis, Cytomegalovirus-Infektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Lymphopenie
Häufig	Panzytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hypokaliämie, Hypokalziämie, Hypalbuminämie, verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel
Häufig	Gangstörungen, Parästhesie, Hypoästhesie
Augenerkrankungen	
Häufig	Verschwommen Sehen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten
Häufig	Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Juckreiz
Skelettmuskulaturerkrankungen	
Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fatigue, Fieber, Asthenie, Schüttelfrost
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewichtsverlust
Häufig	Erhöhte Transaminasewerte, erhöhte Lipasewerte, Hypophosphatämie
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Sehr häufig	Infusionsbedingte Reaktionen ^b

^a Nebenwirkungen, die mit tödlichem Ausgang assoziiert sind

^b Definiert als alle Nebenwirkungen, die mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftraten

Gelegentliche, seltene und sehr seltene Nebenwirkungen: keine

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Im Arm mit Polivy und BR wurden Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie von Grad 3 oder höher, jeweils bei 40 %, 37,8 % und 24,4 % der Patienten, berichtet.

Myelosuppression

Während 8,9 % der Patienten im Behandlungsarm Polivy plus BR die Anwendung von Polivy aufgrund von Neutropenie abgebrochen haben, waren es 2,6 % der Patienten im Behandlungsarm mit BR. Thrombozytopenie-Ereignisse führten bei 11,1 % der Patienten im Behandlungsarm mit Polivy plus BR zu einem Behandlungsabbruch und bei 5,1 % der Patienten im Behandlungsarm mit BR. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund von Anämie ab, weder im Behandlungsarm mit Polivy plus BR noch im Behandlungsarm mit BR.

Periphere Neuropathie (PN)

Im Behandlungsarm mit Polivy plus BR wurde bei 26,7 % der Patienten eine PN Grad 1 und bei 13,3 % der Patienten eine PN Grad 2 berichtet. Im Behandlungsarm mit BR wurde bei 2,6 % der Patienten eine PN Grad 1 und bei 5,1 % der Patienten eine PN Grad 2 berichtet. Weder im Behandlungsarm mit Polivy plus BR noch im Behandlungsarm mit BR wurde eine PN Grad 3 - 5 berichtet. Aufgrund einer PN brachen 2,2 % der Patienten die Behandlung mit Polivy ab und 4,4 % der Patienten benötigten eine Dosisreduktion. Kein Patient brach im Behandlungsarm mit BR die Behandlung ab oder benötigte aufgrund einer PN eine Dosisreduktion. Im Behandlungsarm mit Polivy plus BR betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer PN 1,8 Monate und 61,1 % der Patienten mit PN-Ereignissen berichteten im Verlauf über ein Abklingen der Ereignisse.

Infektionen

Infektionen, einschließlich Pneumonie und anderen Arten von Infektionen, wurden bei 53,3 % der Patienten im Behandlungsarm mit Polivy plus BR und bei 51,3 % der Patienten im Behandlungsarm mit BR berichtet. Im Behandlungsarm mit Polivy plus BR wurden bei 28,9 % der Patienten schwerwiegende Infektionen und bei 8,9 % der Patienten tödlich verlaufende Infektionen berichtet. Im Behandlungsarm mit BR wurden bei 30,8 % der Patienten schwerwiegende Infektionen und bei 10,3 % der Patienten tödlich verlaufende Infektionen berichtet. Im Behandlungsarm mit Polivy plus BR brach ein Patient (2,2 %) die Behandlung aufgrund von einer Infektion ab, im Vergleich zu 5,1 % der Patienten im Behandlungsarm mit BR.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Bei einem mit Polivy plus Bendamustin und Obinutuzumab behandelten Patienten kam es zu einer tödlich verlaufenen PML. Dieser Patient hatte drei vorangegangene Therapielinien erhalten, die Anti-CD20-Antikörper enthielten.

Lebertoxizität

In einer anderen Studie wurden zwei Fälle schwerwiegender Lebertoxizität (hepatozellulärer Schaden und Steatosis hepatis) berichtet, die reversibel waren.

Gastrointestinale Toxizität

Gastrointestinale Toxizität wurde bei 80,0 % der Patienten im Behandlungsarm mit Polivy plus BR berichtet, im Vergleich zu 64,1 % der Patienten im Behandlungsarm mit BR. Die meisten Ereignisse waren Grad 1 - 2, und Grad 3 - 4 Ereignisse wurden bei 22,2 % der Patienten im Behandlungsarm mit Polivy plus BR berichtet, im Vergleich zu 12,8 % der Patienten im Behandlungsarm mit BR. Die häufigsten gastrointestinalen Ereignisse waren Diarrhö und Übelkeit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem* anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung beim Menschen vor. Die bisher höchste getestete Dosis beträgt 2,4 mg/kg, die als intravenöse Infusion angewendet wurde. In dieser Dosis traten PN-Ereignisse mit höherer Häufigkeit und höherem Schweregrad auf. Bei Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung gekommen ist, ist die Infusion sofort abzubrechen und eine engmaschige Überwachung ist angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Arzneimittel; andere antineoplastische Arzneimittel; monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC37

Wirkmechanismus

Polatuzumab Vedotin ist ein gegen CD79b-gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das bevorzugt an B-Zellen einen Mitosehemmstoff abgibt (Monomethylauristatin E oder MMAE), was zur Abtötung maligner B-Zellen führt. Das Polatuzumab-Vedotin-Molekül besteht aus MMAE, welches über einen spaltbaren Linker kovalent an einen humanisierten monoklonalen Immunglobulin-G1-Antikörper gebunden ist. Der monoklonale Antikörper bindet mit hoher Affinität und Selektivität an CD79b, eine Zelloberflächenkomponente des B-Zell-Rezeptors. Die CD79b-Expression ist auf normale Zellen innerhalb der B-Zelllinien (mit Ausnahme von Plasmazellen) und auf maligne B-Zellen beschränkt. CD79b wird bei > 95 % der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome exprimiert. Nach Bindung an CD79b wird Polatuzumab Vedotin schnell internalisiert und der Linker durch lysosomale Proteasen abgespalten, um die intrazelluläre Freisetzung von MMAE zu ermöglichen. MMAE bindet an Mikrotubuli und tötet sich teilende Zellen durch Mitosehemmung und Induktion der Apoptose.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

Basierend auf EKG-Daten aus zwei offenen Studien bei Patienten mit vorbehandelten malignen B-Zell-Erkrankungen verlängerte Polatuzumab Vedotin in der empfohlenen Dosierung nicht das mittlere QTc-Intervall in klinisch relevantem Ausmaß.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Polivy wurde in einer internationalen, multizentrischen, offenen Studie (GO29365), die eine randomisierte Kohorte von 80 Patienten mit vorbehandeltem DLBCL einschloss, bewertet. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert, um entweder Polivy plus BR oder BR allein über sechs 21-Tage-Zyklen zu erhalten. Patienten wurden nach Ansprechdauer auf die letzte vorangegangene Behandlung von ≤ 12 Monaten oder > 12 Monaten stratifiziert.

Geeignete Patienten kamen nicht für eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) in Frage und hatten nach Erhalt von mindestens einem vorangegangenen systemischen Chemotherapie regime eine rezidivierende oder refraktäre Erkrankung. Die Studie schloss Patienten mit vorangegangener allogener HSCT, Lymphom des zentralen Nervensystems, transformiertem indolentem Lymphom, follikulärem Lymphom von Grad 3b, signifikanter kardiovaskulärer oder pulmonaler Erkrankung, aktiven Infektionen, AST oder Alanin-Aminotransferase (ALT) $> 2,5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $\geq 1,5 \times$ ULN, Kreatinin $> 1,5 \times$ ULN (oder CrCl < 40 ml/min) aus, es sei denn, die veränderten Werte waren auf das zugrundeliegende Lymphom zurückzuführen.

Polivy wurde an Tag 2 des 1. Zyklus und an Tag 1 der Zyklen 2 - 6 intravenös in einer Dosierung von 1,8 mg/kg verabreicht. Bendamustin wurde an den Tagen 2 und 3 des 1. Zyklus und den Tagen 1 und

2 der Zyklen 2 - 6 intravenös in einer Dosierung von 90 mg/m²/Tag verabreicht. Rituximab wurde an Tag 1 der Zyklen 1 - 6 in einer Dosierung von 375 mg/m² verabreicht.

Unter den 80 Patienten, die randomisiert einer Behandlung mit Polivy plus BR (n = 40) oder BR allein (n = 40) zugeteilt wurden, war die Mehrheit hellhäutig (71 %) und männlich (66 %) und das mediane Alter betrug 69 Jahre (Bereich: 30 - 86 Jahre). 64 der 80 Patienten (80 %) hatten einen Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Score (ECOG-PS) von 0 – 1 und 14 der 80 Patienten (18 %) hatten einen ECOG-PS von 2. Die Mehrheit der Patienten (98 %) hatten ein nicht anderweitig spezifiziertes (not otherwise specified, NOS) DLBCL. Insgesamt hatten 48 % der Patienten eine ABC-(activated B-cell-)DLBCL und 40 % hatten eine GCB-(germinal center B-cell like-)DLBCL. Die primären Gründe, warum Patienten nicht für eine HSCT in Frage kamen, waren Alter (40 %), nicht ausreichendes Ansprechen auf eine Behandlung (26 %) und Therapieversagen einer vorangegangenen Transplantation (20 %). Die mediane Anzahl vorangegangener Therapien betrug 2 (Bereich: 1 - 7). 29 % (n = 23) der Patienten hatten eine vorangegangene Therapie, 25 % (n = 20) hatten 2 vorangegangene Therapien und 46 % (n = 37) hatten 3 oder mehr vorangegangene Therapien erhalten. Alle Patienten, mit Ausnahme eines Patienten im Arm Polatuzumab Vedotin + BR der randomisierten Phase-II-Studie, hatten noch keine Bendamustin-Behandlung erhalten. 80 % der Patienten hatten eine refraktäre Erkrankung.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrates (complete response, CR) am Ende der Behandlung (6 - 8 Wochen nach Tag 1 des 6. Behandlungszyklus oder der letzten Studienbehandlung), bewertet mittels PET-CT durch ein unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee, IRC).

Tabelle 5: Zusammenfassung der Wirksamkeit bei Patienten mit vorbehandeltem DLBCL aus Studie GO29365

	Polivy + Bendamustin + Rituximab n = 40	Bendamustin + Rituximab n = 40
	Mediane Beobachtungszeit 22 Monate	
Primärer Endpunkt		
Gesamtansprechrates* (IRC-bewertet) zum Behandlungsende**		
Patienten mit Ansprechen (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Unterschied der Ansprechrates (%) [95%-KI]	22,5 [2,6; 40,2]	
p-Wert (CMH Chi-Quadrat-Test***)	0,0261	
Wesentliche sekundäre und exploratorische Endpunkte		
Dauer des Ansprechens (INV-bewertet)		
Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten	28	13
Anzahl der Patienten mit Ereignis (%)	17 (60,7)	11 (84,6)
Mediane Dauer des Ansprechens (95%-KI), Monate	10,3 (5,6; nb)	4,1 (2,6; 12,7)
HR [95%-KI]	0,44 (0,20; 0,95)	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert***)	0,0321	
Gesamtansprechrates* (INV-bewertet) zu Behandlungsende**		
Patienten mit Ansprechen (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Unterschied der Ansprechrates (%) [95%-KI]	30,0 [9,5; 47,4]	
p-Wert (CMH Chi-Quadrat-Test***)	0,0036	
Vollständiges Ansprechen (%) (CR)	17 (42,5)	6 (15,0)
Unterschied der Ansprechrates (%) [95%-KI]	27,5 [7,7; 44,7]	
p-Wert (CMH Chi-Quadrat-Test***)	0,0061	
Partielles Ansprechen (%) (PR)	2 (5,0)	1 (2,5)
95%-KI Clopper-Pearson	[0,6; 16,9]	[0,06; 13,2]
Beste Gesamtansprechrates* (INV-bewertet)		
Patienten mit Ansprechen (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Unterschied der Ansprechrates (%) [95%-KI]	37,5 [15,6; 54,7]	
Vollständiges Ansprechen (%) (CR)	23 (57,5)	8 (20,0)
95%-KI Clopper-Pearson	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]
Partielles Ansprechen (%) (PR)	5 (12,5)	5 (12,5)
95%-KI Clopper-Pearson	[4,2; 26,8]	[4,2; 26,8]

IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); INV: Prüfarzt (investigator); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nb: nicht bewertbar; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: vollständiges Ansprechen (complete response); PR: partielles Ansprechen (partial response)

* gemäß modifizierten Lugano-2014-Kriterien: Knochenmarksbestätigung des PET-CT CR erforderlich. PET-CT PR erforderte das Erreichen sowohl der PET-CT- als auch der CT-Kriterien.

** 6 - 8 Wochen nach Tag 1 des 6. Zyklus oder letzte Studienbehandlung

*** Stratifizierung durch Ansprechdauer auf die vorangegangene Therapie (≤ 12 Monate vs. > 12 Monate)

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) war ein explorativer Endpunkt mit nicht-kontrolliertem Fehler 1. Art. Das mediane OS im Polivy+BR-Arm betrug 12,4 Monate (95%-KI: 9,0; nb) gegenüber 4,7 Monaten (95%-KI: 3,7; 8,3) im Kontrollarm. Der nicht-adjustierte Schätzer für OS-HR betrug 0,42. Unter Berücksichtigung des Einflusses von Baseline-Kovariablen wurde das OS-HR auf 0,59 angepasst. Zu den Kovariablen gehörten der primär refraktäre Status, die Anzahl der vorherigen Therapielinien, der Internationale Prognostische Index (IPI) und eine vorherige Stammzelltransplantation.

Das vom Prüfer bewertete progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) war ein explorativer Endpunkt mit nicht-kontrolliertem Fehler 1. Art. Das mediane PFS im Polivy+BR-Arm betrug 7,6 Monate (95%-KI: 6,0; 17,0) gegenüber 2,0 Monaten (95%-KI: 1,5; 3,7) im Kontrollarm. Der nicht-adjustierte Schätzer für PFS HR betrug 0,34.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunantwort bei Patienten, die mit Polatuzumab Vedotin behandelt wurden. Insgesamt 8 von 134 (6,0 %) Patienten wurden in allen Studienarmen von GO29365 positiv auf Anti-Polatuzumab-Vedotin-Antikörper zu einem oder mehreren Zeitpunkten nach Behandlungsbeginn getestet. Insgesamt wurden in sieben klinischen Studien 14 von 536 (2,6 %) der Patienten positiv auf Anti-Polatuzumab-Vedotin-Antikörper zu einem oder mehreren Zeitpunkten nach Behandlungsbeginn getestet. Aufgrund der limitierten Anzahl der Anti-Polatuzumab-Vedotin-Antikörper-positiven Patienten, können im Hinblick auf eine potenzielle Auswirkung der Immunogenität auf die Wirksamkeit oder Sicherheit keine Schlussfolgerungen gezogen werden.

Immunogenitäts-Testergebnisse hängen stark von mehreren Faktoren ab, darunter Testempfindlichkeit und -spezifität, Testmethoden, Handhabung der Proben, Zeitpunkt der Probennahme, gleichzeitig angewendete Arzneimittel und Grunderkrankungen. Aus diesen Gründen ist ein Vergleich der Inzidenz von Antikörpern gegen Polatuzumab Vedotin mit der Inzidenz von Antikörpern gegen andere Substanzen eventuell irreführend.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Polivy eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung reifer B-Zell-Neoplasien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Plasmaverfügbarkeit von antikörperkonjugiertem MMAE (acMMAE) stieg gegenüber dem Dosisbereich von Polatuzumab Vedotin von 0,1 bis 2,4 mg/kg dosisproportional an. Nach der ersten Dosis von 1,8 mg/kg Polatuzumab Vedotin betrug die mittlere maximale Konzentration (C_{max}) von acMMAE 803 (\pm 233) ng/ml und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ab Zeitpunkt null bis unendlich (AUC_{inf}) betrug 1.860 (\pm 966) Tag \cdot ng/ml. Basierend auf der PK-Populationsanalyse stieg die AUC von acMMAE in Zyklus 3 um etwa 30 % über die AUC aus Zyklus 1 und erreichte mehr als 90 % der AUC von Zyklus 6. Die terminale Halbwertszeit für acMMAE in Zyklus 6 betrug etwa 12 Tage (95%-KI von 8,1 - 19,5 Tage). Basierend auf einer PK-Populationsanalyse beträgt die vorhergesagte acMMAE-Konzentration am Ende von Zyklus 6 ca. 80 % des theoretischen Steady-State-Wertes.

Expositionen von unkonjugiertem MMAE, der zytotoxischen Komponente von Polatuzumab Vedotin, stiegen über den Dosisbereich von Polatuzumab Vedotin von 0,1 bis 2,4 mg/kg dosisproportional an. Die Plasmakonzentrationen von MMAE folgten einer durch die Bildungsrate begrenzten Kinetik. Nach der ersten Dosis von 1,8 mg/kg Polatuzumab Vedotin betrug die C_{max} 6,82 (\pm 4,73) ng/ml, die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration etwa 2,5 Tage und die terminale Halbwertszeit etwa 4 Tage. Die Plasmaverfügbarkeiten von unkonjugiertem MMAE betragen < 3 % der acMMAE-

Expositionen. Basierend auf der PK-Populationsanalyse kommt es nach wiederholter dreiwöchentlicher Dosierung zu einer Verringerung der unkonjugierten MMAE-Exposition im Plasma (AUC).

Basierend auf einer Sensitivitätsanalyse aus populationspharmakokinetischen Simulationen wird eine um 27 % erhöhte Exposition gegenüber unkonjugiertem MMAE bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg angenommen.

Resorption

Polivy wird als intravenöse Infusion verabreicht. Es wurden keine Studien mit anderen Darreichungsformen durchgeführt.

Verteilung

Der Populationsschätzer des zentralen Verteilungsvolumens von acMMAE betrug 3,15 l, was annähernd dem Plasmavolumen entsprach. *In vitro* bindet MMAE mäßig an menschliche Plasmaproteine (71 - 77 %). *In vitro* geht MMAE nicht signifikant in menschliche rote Blutzellen über; die Blut-Plasma-Ratio beträgt 0,79 zu 0,98.

In-vitro-Daten zeigen, dass MMAE ein P-gp-Substrat ist, aber in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von P-gp ist.

Biotransformation

Man nimmt an, dass Polatuzumab Vedotin bei Patienten einen Katabolismus durchläuft, der zur Produktion kleiner Peptide, Aminosäuren, unkonjugiertem MMAE und zugehörigen Kataboliten von unkonjugiertem MMAE führt. Die Spiegel der MMAE-Metabolite wurden in menschlichem Plasma nicht gemessen.

In-vitro-Studien zeigen, dass MMAE ein Substrat für CYP3A4/5 ist, aber keine wichtigen CYP-Enzyme induziert. MMAE ist ein schwacher, zeitabhängiger Inhibitor von CYP3A4/5, der aber in klinisch relevanten Konzentrationen CYP3A4/5 nicht kompetitiv inhibiert.

MMAE ist kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6.

Elimination

Basierend auf einer PK-Populationsanalyse wird das Konjugat (acMMAE) primär durch nicht-spezifische lineare Clearance mit einem Wert von 0,9 l/Tag eliminiert. *In-vivo*-Studien mit Ratten, die Polatuzumab Vedotin erhielten (mit radioaktiv markiertem MMAE), zeigten, dass der Großteil der Radioaktivität mit den Faeces ausgeschieden wird und der kleinere Teil der Radioaktivität mit dem Urin.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Polatuzumab Vedotin bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) durchgeführt.

Ältere Patienten

Basierend auf einer PK-Populationsanalyse mit Patienten zwischen 20 - 89 Jahren hatte das Alter keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von acMMAE und unkonjugiertem MMAE. Bei Patienten < 65 Jahre (n = 187) und Patienten ≥ 65 Jahre (n = 273) wurden keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von acMMAE und unkonjugiertem MMAE beobachtet.

Nierenfunktionsstörung

Basierend auf einer PK-Populationsanalyse mit Patienten mit leichter (CrCl 60 - 89 ml/min, n = 161) oder mäßiger (CrCl 30 - 59 ml/min, n = 109) Nierenfunktionsstörung, waren Expositionen von acMMAE und unkonjugiertem MMAE vergleichbar zu den Expositionen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl \geq 90 ml/min, n = 185). Zur Bewertung der Auswirkungen einer schweren Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 - 29 ml/min, n = 3) auf die PK liegen unzureichende Daten vor. Zu Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium oder Dialysepatienten liegen keine Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Basierend auf einer PK-Populationsanalyse sind bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung [AST oder ALT $>$ 1,0 bis $2,5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $>$ 1,0 bis $1,5 \times$ ULN, n = 54] die acMMAE-Expositionen gegenüber Patienten mit normaler Leberfunktion (n = 399) vergleichbar, wohingegen die AUC von unkonjugiertem MMAE um 40 % höher liegt.

Zur Bewertung der Auswirkungen einer mäßigen Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $>$ $1,5 - 3 \times$ ULN, n = 2) auf die PK liegen unzureichende Daten vor. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder Lebertransplantation liegen keine Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Systemische Toxizität

Sowohl bei Ratten als auch bei Cynomolgus-Affen schlossen die vorherrschenden systemischen Toxizitäten, die mit der Anwendung von MMAE und Polatuzumab Vedotin in Verbindung standen, reversible Knochenmarkstoxizität und damit verbundene Auswirkungen auf periphere Blutzellen ein.

Genotoxizität

Es wurden keine speziellen Mutagenitätsstudien mit Polatuzumab Vedotin durchgeführt. Im bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test) oder dem L5178Y-Maus-Lymphom-Mutationstest war MMAE nicht mutagen.

MMAE zeigte in einer Knochenmarks-Mikronukleusstudie an Ratten genotoxische Eigenschaften, vermutlich über einen aneugenischen Mechanismus. Dieser Mechanismus stimmt mit der pharmakologischen Wirkung von MMAE als Mikrotubuli zerstörende Substanz überein.

Kanzerogenität

Es wurden keine speziellen Kanzerogenitätsstudien mit Polatuzumab Vedotin und/oder MMAE durchgeführt.

Beeinträchtigung der Fertilität

Es wurden keine speziellen Fertilitätsstudien an Tieren mit Polatuzumab Vedotin durchgeführt. Die Ergebnisse der 4-wöchigen Studie zur Toxizität bei Ratten zeigen jedoch das Potenzial von Polatuzumab Vedotin, die männliche Zeugungsfähigkeit und Fertilität zu beeinträchtigen. Die Degeneration der testikulären seminiferen Tubuli war nach einer 6-wöchigen behandlungsfreien Zeitspanne nicht reversibel und korrelierte mit verringertem Hodengewicht und dem Gesamtbefund von kleinen und/oder weichen Hoden nach Nekropsie von Männchen, die Dosen von ≥ 2 mg/kg erhalten hatten und sich davon erholten.

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine speziellen Teratogenitätsstudien mit Polatuzumab Vedotin bei Tieren durchgeführt. Die Behandlung trächtiger Ratten mit MMAE in einer Dosierung von 0,2 mg/kg führte zu

Embryoletalität und fetalen Missbildungen (einschließlich vorstehender Zunge, verdrehten Gliedmaßen, Gastroschisis und Agnathie).

Die systemische Exposition (AUC) bei Ratten mit Dosen von 0,2 mg/kg MMAE liegt bei etwa 50 % der AUC von Patienten, die die empfohlene Dosis von 1,8 mg/kg Polivy alle 21 Tage erhielten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bernsteinsäure
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Sucrose
Polysorbat 20 (E 432)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder verdünnt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Rekonstituierte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht soll die rekonstituierte Lösung sofort verwendet werden. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden. Die chemische und physikalische Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung wurde über 72 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) bzw. 24-stündiger Lagerung bei Raumtemperatur (9 °C – 25 °C) nachgewiesen.

Verdünnte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht soll die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden. Eine chemische und physikalische Haltbarkeit der zubereiteten Infusionslösung wurde für die in Tabelle 6 aufgeführten Zeitspannen nachgewiesen. Verdünnte Lösung ist zu verwerfen, wenn die Aufbewahrungszeit die in Tabelle 6 aufgeführten Zeitspannen überschritten hat.

Tabelle 6: Zeitspannen, für die eine chemische und physikalische Haltbarkeit der zubereiteten Infusionslösung gezeigt wurde

Verdünnungsmittel zur Zubereitung der Infusionslösung	Aufbewahrungszeit der Infusionslösung¹
Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)	Bis zu 24 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) oder bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (9 °C – 25 °C)
Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %)	Bis zu 72 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) oder bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (9 °C – 25 °C)
5 % Glucose	Bis zu 72 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) oder bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (9 °C – 25 °C)

¹ Zur Sicherstellung der Produktstabilität, angegebene Aufbewahrungszeiten nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche (Glasart I, farblos) mit Stopfen (Fluorharzlaminat) und Aluminiumsiegel mit Flip-off-Deckel aus Kunststoff verschlossen. Enthält 140 mg Polatuzumab Vedotin. Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Polivy enthält eine zytotoxische Komponente und muss unter Aufsicht eines in der Anwendung von zytotoxischen Substanzen erfahrenen Arztes verabreicht werden. Verfahren für die korrekte Handhabung und Beseitigung von antineoplastischen und zytotoxischen Arzneimitteln sind zu befolgen.

Das rekonstituierte Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe und ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Während der gesamten Handhabung dieses Arzneimittels ist eine geeignete aseptische Technik anzuwenden.

Polivy muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden und vor der Anwendung in einem intravenösen Infusionsbeutel verdünnt werden, der eine 9-mg/ml-Natriumchlorid-(0,9 %)-Injektionslösung oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-(0,45 %)-Injektionslösung oder 5 % Glucose enthält.

Die rekonstituierte Lösung sowie die Infusionslösung dürfen nicht eingefroren oder direktem Sonnenlicht ausgesetzt werden.

Anweisungen zur Rekonstitution

1. Injizieren Sie mit einer sterilen Spritze langsam 7,2 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Polivy 140-mg-Durchstechflasche, um eine Einzaldosis der Lösung mit 20 mg/ml Polatuzumab Vedotin zu erhalten. Richten Sie den Strahl auf die Wand der Durchstechflasche und nicht direkt auf den Lyophilisat-Kuchen.
2. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis der Inhalt vollständig aufgelöst ist. Nicht schütteln.
3. Prüfen Sie die rekonstituierte Lösung auf Verfärbungen und Partikel. Die zubereitete Lösung muss farblos bis leicht bräunlich, klar bis leicht opaleszent und frei von sichtbaren Partikeln sein. Nicht verwenden, wenn die rekonstituierte Lösung eine Verfärbung oder eine Trübung aufweist oder sichtbare Partikel enthält.

Anweisungen zur Verdünnung

1. Polivy muss in einem intravenösen Infusionsbeutel mit einem minimalen Volumen von 50 ml, der eine 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung oder 4,5-mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5 % Glucose enthält, auf eine finale Konzentration von 0,72 - 2,7 mg/ml verdünnt werden.
2. Bestimmen Sie das Volumen der benötigten rekonstituierten 20 mg/ml Lösung anhand der erforderlichen Dosis (siehe unten):

$$\text{Gesamtdosis von Polivy (ml), zur weiteren Verdünnung} = \frac{\text{Dosis Polivy (mg/kg)} \times \text{Körpergewicht des Patienten (kg)}}{\text{Konzentration der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche (20 mg/ml)}}$$

3. Entnehmen Sie das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung aus der Polivy Durchstechflasche unter Verwendung einer sterilen Spritze und verdünnen Sie es im intravenösen Infusionsbeutel. Verwerfen Sie in der Durchstechflasche übrig gebliebene rekonstituierte Lösung.
4. Mischen Sie vorsichtig den intravenösen Infusionsbeutel indem Sie ihn langsam umdrehen. Nicht schütteln.
5. Prüfen Sie den Inhalt des intravenösen Infusionsbeutels auf Partikel und verwerfen Sie die Lösung, wenn Partikel vorhanden sind.

Vermeiden Sie den Transport der zubereiteten Infusionslösung, da Bewegung zu Aggregation führen kann. Wenn die zubereitete Infusion transportiert werden soll, entnehmen Sie die Luft aus dem Infusionsbeutel und begrenzen Sie den Transport auf 30 Minuten bei Raumtemperatur (9 °C - 25 °C) oder 24 Stunden gekühlt (bei 2 °C - 8 °C). Wenn die Luft entnommen wurde, ist ein Infusionsset mit einem Einstechdorn und Belüftung erforderlich, um eine korrekte Dosierung während der Infusion sicherzustellen. Die gesamte Aufbewahrungs- und Transportzeit der verdünnten Lösung darf die in Tabelle 6 definierte Aufbewahrungszeit nicht überschreiten (siehe Abschnitt 6.3).

Polivy muss über ein eigenes Infusionssystem verabreicht werden, das mit einem sterilen, pyrogenfreien, In-line- oder Add-on-Filter (0,2 oder 0,22 Mikrometer Porengröße) mit niedriger Proteinbindungskapazität und einem Katheter ausgestattet ist.

Polivy ist kompatibel mit intravenösen Infusionsbeuteln mit Produktkontaktflächen aus Polyvinylchlorid (PVC) oder Polyolefinen, wie Polyethylen (PE) und Polypropylen. Zusätzlich wurden keine Inkompatibilitäten mit Infusionssets oder Infusionshilfen mit Produktkontaktflächen aus PVC, PE, Polyurethan, Polybutadien, Acrylnitril-Butadien-Styrol, Polycarbonat, Polyetherurethan, Fluorethylenpropylen oder Polytetrafluorethylen oder mit Filtermembranen aus Polyethersulfon oder Polysulfon beobachtet.

Hinweise zur Beseitigung

Polivy ist nur zur Einmalanwendung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1388/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Schweiz

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Sicherheit und Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit BR weiter zu bestätigen, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den primären klinischen Studienbericht (clinical study report, CSR) für die Studie GO29365, einschließlich der primären Analyse von Arm H (n = 64) sowie einer gepoolten Analyse von Arm G (n = 42) und Arm H (n = 64) bereitstellen.	Q3 2020
Um weitere Nachweise zur Sicherheit und Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin beim DLBCL vorzulegen, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den CSR für die Studie GO39942 zur Verfügung stellen, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die Polatuzumab Vedotin in Kombination mit R-CHP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) versus R-CHOP bei Patienten mit bisher unbehandeltem, diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom untersucht.	Q4 2021

ANNEX III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Polivy 140 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Polatuzumab Vedotin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 140 mg Polatuzumab Vedotin.
Nach der Rekonstitution enthält jeder ml 20 mg Polatuzumab Vedotin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Bernsteinsäure, Natriumhydroxid, Sucrose, Polysorbat 20.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch
Nicht schütteln

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1388/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Polivy 140 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Polatuzumab Vedotin
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur i.v. Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

140 mg

6. WEITERE ANGABEN

Nicht schütteln
Zytotoxisch

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Polivy 140 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats Polatuzumab Vedotin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Polivy und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Polivy beachten?
3. Wie ist Polivy anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Polivy aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Polivy und wofür wird es angewendet?

Was ist Polivy?

Polivy ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Polatuzumab Vedotin enthält.

Wofür wird Polivy angewendet?

Polivy wird angewendet zur Behandlung des „diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms“, das erneut aufgetreten ist oder nach mindestens einer vorherigen Behandlung nicht besser geworden ist und wenn Sie nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen.

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist ein Krebs, der sich aus B-Lymphozyten, auch B-Zellen genannt, entwickelt. Das sind bestimmte Blutzellen.

Wie wirkt Polivy?

Der Wirkstoff von Polivy besteht aus einem monoklonalen Antikörper, der an MMAE gekoppelt ist, eine Substanz, die Krebszellen abtöten kann. Der monoklonale Antikörper des Arzneimittels bindet an eine Zielstelle auf den B-Zellen. Ist das Arzneimittel einmal an die B-Zelle gebunden, wird MMAE in die B-Zelle freigesetzt und tötet diese ab.

Mit welchen anderen Arzneimitteln wird Polivy angewendet?

Polivy wird in Kombination mit zwei anderen Arzneistoffen gegen Krebs angewendet: Rituximab und Bendamustin.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Polivy beachten?

Polivy darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Polatuzumab Vedotin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, bevor Polivy bei Ihnen angewendet wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Polivy bei Ihnen angewendet wird, wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind):

- wenn Sie jemals Gehirn- oder Nervenprobleme hatten wie
 - Gedächtnisprobleme
 - Schwierigkeiten beim Bewegen oder Gefühlsstörungen in Ihrem Körper, wie Gefühl von Nadelstichen, Brennen, Schmerzen und Unbehagen schon bei leichten Berührungen
 - Sehstörungen
- wenn Sie jemals Leberprobleme hatten
- wenn Sie denken, dass Sie eine Infektion haben oder lang andauernde oder sich wiederholende Infektionen, wie z. B. Herpes hatten (siehe „Infektionen“ in Abschnitt 4).
- wenn bei Ihnen eine Impfung ansteht oder Sie wissen, dass Sie in absehbarer Zeit geimpft werden müssen

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Polivy bei Ihnen angewendet wird.

Achten Sie auf die folgenden Nebenwirkungen

Polivy kann einige schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, bei deren Auftreten Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal informieren müssen. Dazu gehören:

Myelosuppression

Bei der Myelosuppression handelt es sich um einen Zustand, bei dem die Produktion von Blutzellen verringert ist, was zu weniger roten Blutzellen, weißen Blutzellen und Blutplättchen führt. Ihr Arzt wird Blutuntersuchungen durchführen, um die Anzahl Ihrer Blutzellen zu überprüfen.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Schüttelfrost oder Zittern
- Fieber
- Kopfschmerzen
- Gefühl der Müdigkeit
- Schwindelgefühl
- blasses Aussehen
- ungewöhnliche Blutungen, blaue Flecken unter der Haut, Blutungen nach Blutentnahme, die länger als normalerweise dauern, oder Zahnfleischbluten.

Periphere Neuropathie

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn die Empfindlichkeit Ihrer Haut verändert ist, insbesondere an Händen und Füßen, wie:

- Taubheit
- Kribbeln
- Brennen
- Schmerzen
- Unbehagen oder Schwäche.

Wenn Sie eines dieser Symptome bereits vor der Behandlung mit Polivy hatten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie Veränderungen bemerken.

Wenn Sie Symptome einer peripheren Neuropathie haben, kann Ihr Arzt Ihre Dosis verringern.

Infektionen

Anzeichen und Symptome von Infektionen können bei jedem Patienten unterschiedlich sein. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion auftreten, wie:

- Fieber
- Husten
- Schmerzen im Brustkorb
- Müdigkeit
- schmerzhafter Ausschlag
- Halsschmerzen
- brennende Schmerzen beim Wasserlassen
- Schwächegefühl und allgemeines Unwohlsein.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Bei der PML handelt es sich um eine sehr seltene und lebensbedrohliche Infektion im Gehirn, die bei einem Patienten unter Behandlung mit Polivy zusammen mit Bendamustin und einem anderen Arzneistoff, Obinutuzumab genannt, aufgetreten ist.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen Folgendes auftritt:

- Gedächtnisverlust
- Schwierigkeiten beim Sprechen
- Schwierigkeiten beim Gehen
- Sehstörungen.

Wenn Sie eines dieser Symptome bereits vor Behandlung mit Polivy hatten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie Veränderungen bemerken. Sie benötigen möglicherweise eine medizinische Behandlung.

Tumorlysesyndrom

Manche Patienten können ungewöhnliche Konzentrationen bestimmter Stoffe im Blut (darunter Kalium und Harnsäure) entwickeln, was durch den schnellen Abbau der Krebszellen während der Behandlung verursacht wird. Man spricht dann von einem Tumorlysesyndrom. Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal werden Blutuntersuchungen durchführen, um die Blutwerte auf dieses Syndrom zu untersuchen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Es können infusionsbedingte, allergische oder anaphylaktische (ernsthaftere allergische) Reaktionen auftreten. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Sie während der Infusion und für 30 bis zu 90 Minuten danach auf Nebenwirkungen beobachten. Wenn bei Ihnen eine schwerwiegende Reaktion auftritt, kann Ihr Arzt die Behandlung mit Polivy unterbrechen.

Leberschäden

Dieses Arzneimittel kann Entzündungen der Leber oder Beschädigungen der Leberzellen verursachen, wodurch die normale Funktion der Leber beeinträchtigt wird. Beschädigte Leberzellen können große Mengen bestimmter Substanzen (Leberenzyme und Bilirubin) in das Blut abgeben, was durch Blutuntersuchungen festgestellt werden kann.

In den meisten Fällen führt dies zu keinen Symptomen. Sollte bei Ihnen jedoch eines der folgenden Symptome auftreten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal:

- gelbliche Verfärbung von Haut und des weißen Teils der Augen (Gelbsucht).

Ihr Arzt wird vor und regelmäßig während Ihrer Behandlung Ihr Blut untersuchen, um Ihre Leberfunktion zu überprüfen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da keine Informationen zur Anwendung in dieser Altersgruppe vorliegen.

Anwendung von Polivy zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören auch nicht verschreibungspflichtige und pflanzliche Arzneimittel.

Verhütung (Frauen und Männer)

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Behandlung mit Polivy und für mindestens 9 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Männer müssen während der Behandlung mit Polivy und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Das ist wichtig, weil Polivy die Gesundheit Ihres Babys beeinträchtigen kann. Wenn Sie schwanger sind, sollten Sie dieses Arzneimittel nicht anwenden, es sei denn, Sie und Ihr Arzt entscheiden, dass der Nutzen für Sie die möglichen Risiken für Ihr ungeborenes Baby überwiegt.

Stillzeit

Sie dürfen während Ihrer Behandlung mit Polivy nicht stillen, da kleine Mengen Polivy in die Muttermilch übergehen können.

Fruchtbarkeit

Männer, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, sollten vor Behandlungsbeginn Spermaproben einfrieren und aufbewahren lassen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Polivy hat geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit, Ihre Fähigkeit Fahrrad zu fahren oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn bei Ihnen infusionsbedingte Reaktionen oder Nervenschädigungen auftreten oder Sie sich müde oder schwach fühlen oder Ihnen schwindelig ist (siehe Abschnitt 4), setzen Sie sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs, fahren Sie nicht Fahrrad und bedienen Sie keine Maschinen, bis die Reaktionen aufgehört haben.

Siehe Abschnitt 4 für mehr Informationen zu Nebenwirkungen.

Polivy enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu ‚natriumfrei‘.

3. Wie ist Polivy anzuwenden?

Polivy wird Ihnen unter Aufsicht eines Arztes gegeben, der in der Anwendung derartiger Behandlungen erfahren ist. Es wird über einen Zeitraum von 90 Minuten als Infusion in eine Vene gegeben.

Wie viel Polivy wird angewendet?

Die Dosis dieses Arzneimittels hängt von Ihrem Körpergewicht ab.

- Die übliche Anfangsdosis beträgt 1,8 mg pro Kilogramm Ihres Körpergewichts.
- Wenn bei Ihnen eine periphere Neuropathie auftritt, kann Ihr Arzt Ihre Dosis auf 1,4 mg pro Kilogramm Ihres Körpergewichts verringern.

Sie erhalten 6 Behandlungszyklen von Polivy in Kombination mit zwei anderen Arzneimitteln, Rituximab und Bendamustin genannt.

Jeder Zyklus dauert 21 Tage.

Wenn Sie die Anwendung von Polivy vergessen haben

Falls Sie einen Termin versäumt haben, vereinbaren Sie umgehend einen neuen Termin. Für die vollständige Wirksamkeit der Behandlung ist es von großer Bedeutung, dass Sie keine Dosis verpassen.

Wenn Sie die Anwendung von Polivy abbrechen

Brechen Sie Ihre Behandlung mit Polivy nicht ab, ohne darüber mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben, weil sich Ihr Zustand bei einem Abbruch der Behandlung verschlechtern kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden unter Anwendung dieses Arzneimittels berichtet:

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei sich bemerken - Sie benötigen möglicherweise eine dringende medizinische Behandlung. Hierbei kann es sich um neue Symptome oder eine Veränderung Ihrer derzeitigen Symptome handeln.

- Fieber und Schüttelfrost
- Ausschlag/Quaddeln
- schwere Infektionen
- Pneumonie (Lungenentzündung)
- Herpesinfektion
- Virusinfektionen
- ungewöhnliche Blutungen oder blaue Flecken unter der Haut
- Gedächtnisverlust, Sprachstörungen, Schwierigkeiten beim Gehen oder Probleme mit dem Sehvermögen
- Gelbfärbung der Haut und des weißen Teils der Augen.

Sonstige Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Fieber oder Schüttelfrost
- Husten
- Erbrechen
- Pneumonie (Lungenentzündung)
- Durchfall oder Verstopfung
- Übelkeit
- Bauchschmerzen
- Müdigkeitsgefühl (Blutarmut)
- Appetitlosigkeit
- Juckreiz
- Gewichtsverlust
- infusionsbedingte Reaktionen
- Erkältung
- Herpesinfektion
- Schwindel
- ungewöhnliche Empfindungen

Häufig

- schwere Infektionen
- Virusinfektionen
- Probleme beim Gehen
- Entzündung der Lungen
- erhöhte Leberenzyme
- Gelenkschmerzen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale](#)

Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Polivy aufzubewahren?

Polivy wird von medizinischem Fachpersonal im Krankenhaus oder in einer klinischen Einrichtung aufbewahrt. Die Details zur Aufbewahrung sind folgendermaßen:

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
- Nicht einfrieren.
- Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Polivy enthält

- Der Wirkstoff ist: Polatuzumab Vedotin. Jede Durchstechflasche enthält 140 Milligramm (mg) Polatuzumab Vedotin. Nach der Rekonstitution enthält jeder Milliliter (ml) 20 mg Polatuzumab Vedotin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Bernsteinsäure, Natriumhydroxid, Sucrose und Polysorbat 20. Siehe Abschnitt „Polivy enthält Natrium“.

Wie Polivy aussieht und Inhalt der Packung

Polivy Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ist ein weißes bis gräulich-weißes Pulver, das in einer Durchstechflasche aus Glas erhältlich ist.
Jede Packung Polivy enthält eine Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Irland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

Irreferi għall-Irlanda

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Verfahren für die korrekte Handhabung und Beseitigung von Arzneimitteln gegen Krebs sind zu beachten.

Anweisungen zur Rekonstitution

1. Injizieren Sie mit einer sterilen Spritze langsam 7,2 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Polivy 140-mg-Durchstechflasche, um eine Einzaldosis der Lösung mit 20 mg/ml Polatuzumab Vedotin zu erhalten. Richten Sie den Strahl auf die Wand der Durchstechflasche und nicht direkt auf den Lyophilisat-Kuchen.
2. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis der Inhalt vollständig aufgelöst ist. Nicht schütteln.
3. Prüfen Sie die rekonstituierte Lösung auf Verfärbungen und Partikel. Die zubereitete Lösung muss farblos bis leicht bräunlich, klar bis leicht opaleszent und frei von sichtbaren Partikeln sein. Nicht verwenden, wenn die rekonstituierte Lösung eine Verfärbung oder eine Trübung aufweist oder sichtbare Partikel enthält.

Anweisungen zur Verdünnung

1. Polivy muss in einem intravenösen Infusionsbeutel mit einem minimalen Volumen von 50 ml, der eine 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5 % Glucose enthält, auf eine finale Konzentration von 0,72 - 2,7 mg/ml verdünnt werden.
2. Bestimmen Sie das Volumen der benötigten rekonstituierten 20 mg/ml Lösung anhand der erforderlichen Dosis (siehe unten):

$$\text{Gesamtdosis von Polivy (ml), zur weiteren Verdünnung} = \frac{\text{Dosis Polivy (mg/kg)} \times \text{Körpergewicht des Patienten (kg)}}{\text{Konzentration der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche (20 mg/ml)}}$$

3. Entnehmen Sie das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung aus der Polivy Durchstechflasche unter Verwendung einer sterilen Spritze und verdünnen Sie es im intravenösen Infusionsbeutel. Verwerfen Sie in der Durchstechflasche übrig gebliebene rekonstituierte Lösung.
4. Mischen Sie vorsichtig den intravenösen Infusionsbeutel indem Sie ihn langsam umdrehen. Nicht schütteln.
5. Prüfen Sie den Inhalt des intravenösen Infusionsbeutels auf Partikel und verwerfen Sie die Lösung, wenn Partikel vorhanden sind.

Rekonstituierte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht soll die rekonstituierte Lösung sofort verwendet werden. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden. Die chemische und physikalische Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung wurde über 72 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) bzw. 24-stündiger Lagerung bei Raumtemperatur (9 °C – 25 °C) nachgewiesen.

Verdünnte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht soll die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten

aseptischen Bedingungen stattgefunden. Eine chemische und physikalische Haltbarkeit der zubereiteten Infusionslösung wurde für die in Tabelle 1 aufgeführten Zeitspannen nachgewiesen. Verwerfen Sie verdünnte Lösung von Polivy, wenn die Aufbewahrungszeit die in Tabelle 1 aufgeführten Zeitspannen überschritten hat.

Tabelle 1: Zeitspannen, für die eine chemische und physikalische Haltbarkeit der zubereiteten Infusionslösung gezeigt wurde

Verdünnungsmittel zur Zubereitung der Infusionslösung	Aufbewahrungszeit der Infusionslösung¹
Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)	Bis zu 24 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) oder bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (9 °C – 25 °C)
Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %)	Bis zu 72 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) oder bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (9 °C – 25 °C)
5 % Glucose	Bis zu 72 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) oder bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (9 °C – 25 °C)

¹ Zur Sicherstellung der Produktstabilität, angegebene Aufbewahrungszeiten nicht überschreiten.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.