



▼ 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® 30 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.
Polivy® 140 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Polivy 30 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Jede Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats enthält 30 mg Polatuzumab Vedotin. Nach Rekonstitution enthält jeder ml 20 mg Polatuzumab Vedotin.

Polivy 140 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

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, trägt 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.

Für Dosisanpassungen bei Myelosuppression, siehe Tabelle 2.

Für Dosisanpassungen bei infusionsbedingten Reaktionen, siehe Tabelle 3.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

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

Schweregrad der PN an Tag 1 eines jeden Zyklus	Dosisanpassungen
Grad 2–3	Behandlung mit Polivy unterbrechen bis Verbesserung auf ≤ Grad 1. Bei Verbesserung auf Grad ≤ 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 ≤ 1 an oder vor Tag 14 eingetreten ist, Behandlung mit Polivy abbrechen.
Grad 4	Behandlung mit Polivy abbrechen.

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

Schweregrad der Myelosuppression an Tag 1 eines jeden Zyklus	Dosisanpassung ¹
Grad 3–4 Neutropenie	Jegliche Behandlung unterbrechen, bis Wiederanstieg der Neutrophilenzahl auf > 1.000/μl. Bei Wiederanstieg der Neutrophilenzahl auf > 1.000/μl an oder vor Tag 7, Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung ohne zusätzliche Dosisreduktionen. Bei Wiederanstieg der Neutrophilenzahl auf > 1.000/μl nach Tag 7: <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	Jegliche Behandlung unterbrechen, bis Wiederanstieg der Thrombozyten auf > 75.000/μl. Bei Wiederanstieg der Thrombozyten auf > 75.000/μl an oder vor Tag 7, Wiederaufnahme der vollständigen Behandlung ohne Dosisreduktionen. Bei Wiederanstieg der Thrombozyten auf > 75.000/μl nach Tag 7: <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.

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

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

Schweregrad der IRR an Tag 1 eines jeden Zyklus	Dosisanpassung
Grad 1–3 IRR	<p>Unterbrechung der Infusion von Polivy 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>

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) \geq 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 x 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 x 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 x ULN oder Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5 x 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 Chargenbe-

zeichnung 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/oder 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 Leukoenzephalopathie (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 Tumormass 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 einzufrieren und aufbewahren zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).

Ältere Patienten

Von den 151 vorbehandelten DLBCL-Patienten, die in der Studie GO29365 mit Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) behandelt wurden, waren 103 (68 %) ≥ 65 Jahre. Patienten ≥ 65 Jahre hatten eine vergleichbare Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen (55 %) zu Patienten < 65 Jahre (56 %). Klinische Studien mit Polivy schlossen keine ausreichende Anzahl an Patienten ≥ 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 (siehe Abschnitt 4.2).

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 und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis 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 einzufrieren 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 1.429 Patienten Polivy erhalten. Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden während der Behandlung und der Nachbeobachtung von vorbehandelten DLBCL-Patienten (n = 151) in der pivotalen klinischen Studie GO29365 identifiziert. Das schließt Patienten aus der Run-in-Phase (n = 6), randomisierte Patienten (n = 39) und Patienten aus der erweiterten Kohorte (n = 106), die Polivy plus BR, verglichen zu randomisierten Patienten (n = 39), die nur BR erhielten, ein. Die Patienten erhielten in den Behandlungsarmen im Median 5 Behandlungszyklen, wohingegen Patienten im Vergleichsarm median 3 Behandlungszyklen erhielten.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (≥ 30 %) bei mit Polivy in Kombination mit BR behandelten Patienten waren Anämie (31,8 %), Thrombozytopenie (32,5 %), Neutropenie (45,7 %), Diarrhö (35,8 %), Übelkeit (33,1 %) und periphere Neuropathie (30,5 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 42,4 % der mit Polivy in Kombination mit BR behandelten Patienten berichtet. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden bei > 5 % der Patienten berichtet und waren febrile Neutropenie (10,6 %), Sepsis (9,9 %), IRRs (11,3 %), Pneumonie (8,6 %) und Fieber (7,9 %).

Die Nebenwirkung, die bei > 5 % der Patienten zu einem Abbruch der Therapie führte, war Thrombozytopenie (6,0 %).

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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In den Behandlungsarmen mit Polivy plus BR wurden Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie von Grad 3 oder höher,

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	Sepsis, Pneumonie ^a , Infektion der oberen Atemwege
Häufig	Herpesvirus-Infektion ^a , 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, verminderter Appetit
Häufig	Hypokalziämie, Hypoalbuminämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Periphere 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
Häufig	Oberbauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Juckreiz
Skelettmuskulaturerkrankungen	
Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fatigue, Fieber, Asthenie
Häufig	Schüttelfrost
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewichtsverlust
Häufig	Erhöhte Transaminasewerte, erhöhte Lipasewerte, Hypophosphatämie
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Sehr häufig	Infusionsbedingte Reaktionen

^a Nebenwirkungen, die mit tödlichem Ausgang assoziiert sind
Gelegentliche, seltene und sehr seltene Nebenwirkungen: keine

jeweils bei 40,4 %, 25,8 % und 12,6 % der Patienten, berichtet.

Myelosuppression

Während 4 % der Patienten in den Behandlungsarmen mit 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 7,9 % der Patienten in den Behandlungsarmen 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 in den Behandlungsarmen mit Polivy plus BR noch im Behandlungsarm mit BR.

Periphere Neuropathie (PN)

In den Behandlungsarmen mit Polivy plus BR wurde bei 15,9 % der Patienten eine PN Grad 1 und bei 12,6 % 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. Eine PN Grad 3 wurde in den Behandlungsarmen mit Polivy plus BR berichtet und im Behandlungsarm mit BR berichtete kein Patient PN-Ereignisse. Es wurde keine PN Grad 4–5 in den Behandlungsarmen mit Polivy plus BR oder im Behandlungsarm mit BR berichtet. Aufgrund einer PN brachen 2,6 % der Patienten die Behandlung mit Polivy ab und 2,0 % der Patienten benötigten eine Dosisreduktion. Kein Patient brach im Behandlungs-

arm mit BR die Behandlung ab oder benötigte aufgrund einer PN eine Dosisreduktion. In den Behandlungsarmen mit Polivy plus BR betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer PN 1,6 Monate und 39,1% der Patienten mit PN-Ereignissen berichteten im Verlauf über ein Abklingen der Ereignisse.

Infektionen

Infektionen, einschließlich Pneumonie und anderer Arten von Infektionen, wurden bei 48,3% der Patienten in den Behandlungsarmen mit Polivy plus BR und bei 51,3% der Patienten im Behandlungsarm mit BR berichtet. In den Behandlungsarmen mit Polivy plus BR wurden bei 27,2% der Patienten schwerwiegende Infektionen und bei 6,6% 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. In den Behandlungsarmen mit Polivy plus BR brachen vier Patienten (2,6%) die Behandlung aufgrund von einer Infektion ab, im Vergleich zu zwei Patienten (5,1%) im Behandlungsarm mit BR.

Progressive multifokale Leukoencephalopathie (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 72,8% der Patienten in den Behandlungsarmen mit Polivy plus BR berichtet, im Vergleich zu 66,7% der Patienten im Behandlungsarm mit BR. Die meisten Ereignisse waren Grad 1–2, und Grad 3–4 Ereignisse wurden bei 16,5% der Patienten in den Behandlungsarmen mit Polivy plus BR berichtet, im Vergleich zu 12,9% 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 dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
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 vorangegan-

genen systemischen Chemotherapieregime 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 × ULN oder Gesamtbilirubin ≥ 1,5 × ULN, Kreatinin > 1,5 × 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. Bei Patienten, die Polatuzumab Vedotin plus BR erhielten und deren CD3+-Lymphozytenzahl ausgewertet wurde, betrug die absolute CD3+-Lymphozytenzahl > 200 Zellen/μl bei 95% der Patienten, die vor der Therapie (n = 134) analysiert wurden, bei 79% der Patienten, die am Ende der Behandlung (n = 72) bzw. bei 83% der Patienten, die 6 Monate nach Ende der Behandlung (n = 18) analysiert wurden.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (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 Prüfungskomitee (Independent Review Committee, IRC).

Siehe Tabelle 5

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) war ein explorativer Endpunkt mit nicht-kontrolliertem Fehler 1. Art. Das mediane OS im Polivy plus 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 plus 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-Antikörperpositiven 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 Probenahme, 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.

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]

KI: Konfidenzintervall; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: vollständiges Ansprechen (complete response); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); HR: Hazard Ratio; INV: Prüfarzt (investigator); IRC: Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee); nb: nicht bewertbar; 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)

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 (± 233) ng/ml und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ab Zeitpunkt null bis unendlich (AUC_{inf}) betrug 1.860 (± 966) Tag • 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 (± 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 Populationschätzer 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 an 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 ≥ 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 × ULN oder Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5 × 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 × 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 aneugenschen 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.

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.

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

Verdünnungsmittel zur Zubereitung der Infusionslösung	Aufbewahrungszeit der Infusionslösung ¹
Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)	Bis zu 72 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.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polivy 30 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats:

6-ml-Durchstechflasche (Glasart I, farblos) mit Stopfen (Fluorharzlaminat) und Aluminiumsiegel mit Flip-off-Deckel aus Kunststoff verschlossen. Enthält 30 mg Polatuzumab Vedotin. Packung mit einer Durchstechflasche.

Polivy 140 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats:

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 einer 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

- **Polivy 30 mg:** Injizieren Sie mit einer sterilen Spritze langsam 1,8 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Polivy 30-mg-Durchstechflasche, um eine Einzeldosis 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.
- **Polivy 140 mg:** Injizieren Sie mit einer sterilen Spritze langsam 7,2 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Polivy 140-mg-Durchstechflasche, um eine Einzeldosis 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.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis der Inhalt vollständig aufgelöst ist. Nicht schütteln.
- 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):

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 Einsteckdorn 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
EU/1/19/1388/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Januar 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Dezember 2020

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2020

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Polivy 30 mg
1 Durchstechflasche

Polivy 140 mg
1 Durchstechflasche

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt